

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

117

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice RAYNAUD

né le 31 octobre 1910, à Orgerus (S.-et-O.)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

**Traitement des Suppurations
Cérébro-Méningées Post-Traumatiques
par les Corps Sulfamidés**

Considérations sur le Mode d'Action
et l'Inocuité de cette Thérapeutique

Président : M. Clovis VINCENT, Professeur.

Imprimerie ROSAY
47, Avenue de Paris
VINCENNES

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice RAYNAUD

né le 31 octobre 1910, à Orgerus (S.-et-O.)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Traitement des Suppurations Cérébro-Méningées Post-Traumatiques par les Corps Sulfamidés

Considérations sur le Mode d'Action
et l'Inocuité de cette Thérapeutique

Président : M. Clovis VINCENT, Professeur.

Imprimerie ROSAY
47, Avenue de Paris
VINCENNES

1941

IV. - AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		BROCC	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONCUET	
LAROCHE (G.)		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. - CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT	(agrégé) Education physique.
LEDOUX-LEBARD	
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

II. - AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . . Pathologie chirurgicale
 BARIETY . . . Pathologie médicale
 BERNARD (Et.) . Pathologie médicale
 BESANÇON (J.) . Hydrologie
 BONNET . . . Bactériologie
 BOULANGER . . . Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CACHERA . . . Pathologie médicale.
 CORDIER . . . Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE . .
 (Roger) . . . Urologie.
 DELARUE . . . Anatomie pathologique.
 . . . Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) . . Physique.
 DESOILLE . . . Médecine légale.
 DIGONNET . . . Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-
 BRENTANOPathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . . Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-
 VILLARSAnatomie pathologique.
 DE GENNES . . Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUEJOL . . Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LEFONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LENEGRÉ . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LEVY . . Pharmacologie.
 MARCHAL . . . Pathologie médicale.
 MENEGAUX . . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . . Pathologie médicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
 PÂTEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-
 DUTAILLISPathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER . . . Physiologie.
 SENEQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.

III. - AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERTPhysiologie.
 GUENIOT . . . Obstétrique.
 . . . Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . . Méd. lég.

MM.

LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . . Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIREParasitologie.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	ABRAMI
	FIESSINGER
	LOEPER
	RATHERY
	LEREBoullet
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la première enfance ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT
Clinique des maladies mentales et des maladies l'encéphale	GUILLAIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	LEMIERRE
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique de cardiologie	LAUBRY
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER
	SANNIE
	VERNE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT

DE

THÈSE

Monsieur le Professeur Clovis VINCENT

Professeur de Neuro-Chirurgie
à la Faculté de Médecine de Paris

A Mes Maîtres

dans les Hôpitaux

Stage 1^{re} année P^r P. CARNOT.

P^r B. CUNEO.

2^e année D^r P. HALBRON.

Externat 1^{re} année D^r A. BAUMGARTNER.

2^e année P^r P. CARNOT.

3^e année P^r O. CROUZON (in memoriam).

D^r P. HALBRON.

Internat 1^{re} année D^r M. HAMBURGER.

2^e année P^r agrégé M. DUVOIR.

D^r P. HALBRON.

3^e année D^r P. PRUVOST.

P^r P. CARNOT.

4^e année P^r Cl. VINCENT.

D^r J. MILHIT.

INTRODUCTION

L'introduction, dans la pharmacologie, des corps sulfamidés, a modifié du tout au tout le pronostic de la plupart des maladies microbiennes. Certes, les dérivés successivement vantés à la suite des travaux de Domagk ne constituent pas une panacée universelle. Leur efficacité plus ou moins grande tient :

a) aux germes en cause : le pneumocoque, le gonocoque, le méningocoque, le streptocoque étant plus sensibles que le staphylocoque. Certains bacilles, comme le colibacille, sont heureusement influencés ; l'Eberth et les paratyphiques ne le sont pas ;

b) le rôle du terrain n'est pas négligeable non plus ;

c) enfin, il faut tenir compte du tissu dans lequel se développe l'infection : tissu plus ou moins favorable au développement microbien, tissu surtout, où le sulfamide pénétrera plus ou moins facilement et se retrouvera à l'état libre ou combiné.

Dans le service de notre maître, le professeur Clovis Vincent, nous avons pu juger de l'action des dérivés sulfamidés (693 et 1162 F) dans les infections et suppurations cérébrales post traumatiques, notamment par projectiles de guerre. Notre maître, heureusement impressionné par les résultats obtenus, a bien voulu nous confier la mission de rapporter les plus démonstratifs. Nous l'en remercions bien sincèrement. Notre gratitude va également à notre collègue, Mlle H. Aubin, qui nous a remis des observations minutieuses, antérieures à notre démobilisation.

Notre but sera, d'une part, de montrer l'efficacité de la sulfamidothérapie sur les encéphalites suppurées diffuses et son rôle protecteur vis-à-vis des méninges : ce qui a permis l'intervention chirurgicale sans courir le risque de dissémination méningée.

D'autre part, les doses employées apparaissent considérables ; nous n'avons cependant pas eu à déplorer d'accidents sérieux, ni même d'incidents ayant entraîné l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. Certes, nos blessés étaient tous des sujets jeunes, mais là n'est pas la seule raison. Ayant parcouru une grande partie de la littérature concernant les complications de la chimiothérapie sulfamidée, nous nous sommes aperçus que la plus grande partie des accidents graves, dont la pensée pouvait nous faire hésiter devant

une posologie élevée, sont survenus dans des conditions si spéciales qu'il vaut mieux parler d'intolérance que d'intoxication véritable.

Enfin, nous plaçant à un point de vue purement pratique, nous estimons que, d'ordinaire, il n'est pas utile d'avoir recours au dosage des sulfamides dans les liquides biologiques. Mais dans les cas où cette thérapeutique paraît échouer, de telles recherches deviennent nécessaires. C'est ainsi qu'on trouvera sinon le remède, du moins l'explication d'échecs d'autant plus déconcertants qu'ils contrastent avec toute une série de succès brillants.

I. — HISTORIQUE

La chimiothérapie des maladies infectieuses n'existait pas en 1934. Certes, les expérimentateurs vantaient l'action vis-à-vis du staphylocoque et du streptocoque, de l'Optochine et d'un composé auro-soufré : l'aurodétoxine, mais les essais cliniques se montrèrent décevants.

La chimiothérapie naquit en 1935, quand *Domagk*, grâce aux recherches chimiques de *Hörlein*, *Mietsch* et *Klarer*, peut annoncer que la chimiothérapie antimicrobienne voyait s'ouvrir devant elle des perspectives insoupçonnées, à la suite de la découverte d'un azoïque sulfamidé, le 4'-sulfamido-2-4-diamino-azobenzène (*Prontosil flavum* et *Rubiazol*, 1^{re} manière.) Non seulement, il protège l'animal contre des doses mortelles de culture de streptocoque hémolytique, mais surtout, la même année, *Schreus*, *Gmelin*, *Klée* et *Roemer* notent son effet thérapeutique remarquable dans l'érysipèle, certains phlegmons, les infections puerpérales ; bref, dans les différents processus d'origine streptococcique.

Dès lors, les chimistes français, allemands, anglais, américains puisent à cette mine et découvrent des corps voisins dont l'activité paraît de plus en plus grande. Les cliniciens du monde entier essaient ces dérivés dans toutes les maladies infectieuses. Les résultats ne sont pas tous heureux ; on signale des accidents, les uns bénins, les autres dramatiques, mais rarissimes. A l'heure actuelle, la sulfamidothérapie a modifié le pronostic de la plupart des infections.

RECHERCHES CHIMIQUES : *Tréfouël*, *Nitti*, *Boret* (1935) montrent que l'élément actif du corps découvert par *Domagk* est le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F).

En 1936, indépendamment les uns des autres, *Buttle*, *Stephen-son*, *Smidt*, *Dewing* et *Foster* (en Angleterre), *Fourneau*, *Tréfouël*, *Nitti* et *Boret* (en France) découvrent les propriétés antiseptiques de la para-diamino-phényl-sulfone et de ses dérivés.

Dès lors, existent deux catégories de corps soufrés : les phényl-sulfamides, les sulfones.

Parmi les sulfones, un seul médicament est employé : le di (para - acétylaminophényl - sulfone). C'est le *Rodilone* ou 1399 F. Il faut aussi signaler le para-acéto-para-amino-diphényl-sulfoxyde ou Corps 62 de *Girard*.

Parmi les phénylsulfamides, l'élément de base est sans contredit le para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F, spécialisé sous une cinquantaine de noms parmi lesquels les plus connus sont : en France, Septoplax, Néo-coccyll, Lysococcine ; en Belgique : Astripsine ; en Angleterre : Sulfonamide P ; en Allemagne : Prontosil Album ; en Amérique : Sulfanilamide ; en Hongrie : Deseptyl.

Ce corps est chimiquement composé par un noyau benzénique sur lequel se greffent : une fonction amine, en position para, et une fonctions sulfamide. Des modifications ont porté sur l'une ou l'autre de ces fonctions et ainsi sont nés :

a) *par modification de la fonction amine* (NH^2) outre le Prontosil-Flarum et le Rubiazol I (sulfamido-chrysoïdine) :

- 1) *le Rubiazol c* : carboxy - sulfamido - chrysoïdine ;
- 2) *Prontosil soluble* : sulfamido - naphtalène - disulfonique ;
- 3) *la Septazine* (para - benzyl - amino - phényl sulfamide) ;
- 4) *la Soluseptazine* ;
- 5) le R.124, dérivé de l'acide succinique ;
- 6) *le Pulmorex* (38 RP) dérivé méthylé sulfoxylique.

b) *par modifications de la fonction sulfamide* (SO^2NH^2) :

- 1) *l'Uliron* (para - amino - benzène - sulfonylamino - diméthyl sulfamide : aminophényl sulfamide), DB.90.
- 2) *l'Albucide* (amino - phényl - acétyl sulfamide) ;
- 3) *Dagénan*, découvert simultanément en France et en Angleterre, c'est le 693 MB ou Sulfamido-pyridine (amino-benzène - sulfamido - pyridine).

RECHERCHES CLINIQUES. — Les premiers résultats heureux furent obtenus :

dans les streptococcies : erysipèle, phlegmons, infections puerérales (Schreus, Gmelin, Klée et Rœmer), 1936 ;

dans les pneumococcies (Colebrock, 1936).

dans les colibacillooses (Kenny, juillet 1937).

dans les gonococcies (Dees, Reuter, Durel, 1937).

dans les méningococcies (Schwenlher 1937, Neal, Weill, Hallé, A. Delille, Willien, 1938).

II. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

Actuellement, mis à part la syphilis, la tuberculose, la typhoïde et le rhumatisme articulaire aigu, toutes les infections ont leur pronostic plus ou moins amélioré ou transformé par les sulfamides.

1° STREPTOCOCCIES :

Erysipèle de l'adulte, 100 p. 100 de guérisons au lieu de 95 p. 100 (Melnotte) ;

Erysipèle du nourrisson : Pronostic très amélioré (Bertoye). 10 guérisons sur 10 cas (Ribadeau-Dumas).

Septicémies à streptocoques : la mortalité qui était de 50 à 90 p. 100 passe de 5 à 15 p. 100 (Frankowla). Colebrock n'a eu que 8 décès sur 106 cas de fièvre puerpérale. Hubert 3 cas guéris sur 3 traités. Guérison également dans les observations de Robinson, Van Nieuvenberg, L. Chambon. Par contre, dans un cas où étaient associées une méningite et une septicémie, la première guérit, mais la seconde entraîna la mort (E. May).

Les sulfamides auraient également un rôle préventif dans l'infection puerpérale dont aucun cas n'a été observé par Gueniot chez 1.000 accouchées.

Méningites à streptocoques : En 1935, les principales statistiques donnaient une proportion de mortalité de 97 p. 100 (Gray), 98 p. 100 (Dwyer). Depuis l'apparition des sulfamides, elle est tombée à 17 p. 100 (Le Fèvre de Arric). Les observations de guérisons sont très nombreuses. Nous en avons trouvé plus d'une trentaine dans la seule littérature française, depuis la publication initiale en France de Cautré, Loiseau et Gisselbrecht (8-7-35). La plus remarquable sans doute est celle de Lereboullet concernant un enfant de 17 jours. Il est d'ailleurs certains que toutes les guérisons n'ont pas donné lieu à publication.

Endocardite d'Ossler : Elle est beaucoup moins modifiée et Withby insiste avec juste raison sur la résistance du streptocoque viridans aux sulfamides. Dans les cas heureux, on ne note qu'une amélioration passagère : rémission dans un cas de Ravina, apyrexie de 3 mois dans une observation de Lian. Major et Léger ont parlé de guérison chez un de leurs malades, mais il est mort de défaillance cardiaque quinze jours après cette soi-disant guérison. Savy ne note qu'une action sur la fièvre, et encore uniquement avec le 693. Ronald

Ellis, dans deux cas, observe une action nette sur la température, tandis que le streptocoque persiste dans le sang.

Scarlatine : Benn voit tomber de 27,5 p. 100 à 15. p. 100 la proportion des complications.

Pleurésies purulentes : la guérison a pu être obtenue par les seuls moyens médicaux dans plusieurs cas : Germain (1), Weill-Hallé (1), Marquézy (2 cas chez le nourrisson), Lévy-Valensi (1), N. Fiessenger (2) montre que la guérison survient soit que le liquide s'éclaircisse, soit qu'il reste purulent tout en étant stérile.

Arthrites suppurées à streptocoques : mêmes remarques.

2° PNEUMOCOCCIES :

Pneumonies : voient leur pronostic très amélioré; encore que l'apyrexie précoce ne corresponde pas toujours à la guérison anatomique ni même clinique. Cain insiste sur ce fait en rapportant 6 cas de guérisons sur 6 cas de pneumonies graves. En fait, ce sont les statistiques des auteurs anglo-saxons et nordiques qui sont les plus démonstratives : Don et Luxton voient la mortalité passer de 25 à 30 p. 100 à moins de 6 p. 100 (sur 200 cas). Price ne perd que 15 p. 100 de ses pneumoniques au lieu de 30 p. 100 (115 cas). Les statistiques de Rönecké et Vogt, Anderson et Cairns sont très proches des précédentes. Pour Le Fèvre de Arric, la mortalité tombe de 40 à 12 p. 100. Certains auteurs établissent une comparaison, au cours d'une même épidémie entre des sujets soignés par le sérum et ceux qui ont reçu des sulfamides. La mortalité est de 11 p. 100 pour les malades traités par les sulfamidés, de 16,7 p. 100 pour les autres. Les chiffres de Kenikès sont comparables. Ceux d'Evans et Gaisford plus nets encore : 8 p. 100 au lieu de 27 p. 100. Au XIX^e Congrès Nordique de médecine interne, la mortalité par pneumonie est de 13,5 p. 100 au Danemark, où on a utilisé uniquement le sérum, elle n'est que de 6 p. 100 en Finlande, de 5,8 p. 100 en Norvège, pays où les pneumoniques sont soignés par les sulfamides. Par ailleurs, G. Nicolle signale les très bons résultats qu'il a obtenus par les sulfamides dans la pneumonie du Noir.

Septicémies à pneumocoques : Ch. Don et Luxton n'ont qu'une mortalité de 20 p. 100 au lieu de plus de 50 p. 100 dans 16 cas de pneumonie avec septicémie à pneumocoques.

En dehors de cette statistique, nous n'avons trouvé que peu de ces rapports : ceux mortels de H. Bénard et de Huber, celui heureux de Dyke.

Méningite à pneumocoque : La mortalité y était jadis de 100 p. 100. En 1939, B. Hervel et H. Mitchell avaient pu retrouver dans la littérature 30 cas de guérison. Depuis cette période, nous en avons retrouvé 8 cas : Germain, Chiray (2 cas), Dereux, Damez (chez un enfant de 7 mois), Launay, Denoyelle, Bolzinger; sans compter les observations qui n'ont pas été rapportées dans une société savante. Telle une malade du service de neuro-chirurgie de la Pitié qui a guéri en 10 jours, après avoir absorbé 50 gr. de Dagénan, d'une méningite

post-otitique à pneumocoque III. Dans les observations de E. May, Mme Bertrand-Fontaine et Huber, l'évolution vers la mort ne fut que ralentie.

3° STAPHYLOCOCCIES :

Septicémies à staphylocoques : Nous avons trouvé plusieurs observations de cas guéris : Jossierand (1 cas), Thornill (2 cas), N. S. Pinton (1 cas), O'Brien et Mac Carty (1 cas), Maxwell (1 cas).

Méningites à staphylocoques : Plusieurs cas de guérison connus : H. Janet (chez un nourrisson de 6 mois et demi), Sebileau (1 cas), Bloch (un cas chez un nourrisson de 17 jours). Dans un cas de Paliard, la méningite a guéri, mais la septicémie persista et l'enfant est mort.

4° GONOCOCCIES : Nous n'y insisterons pas.

Urétrite blennorragique : 80 p. 100 de guérisons en quelques jours.

Epidymite : guérison dans 85 p. 100 des cas (Beltramini), 7 fois sur 7 (Favre), 4 fois sur 4 cas (Juvén), 4 fois sur 4 cas (Pautrier).

Prostatite : très bons résultats dans les trois quarts des cas (Darget, Bonnet, Pautrier, Favre).

Rhumatisme : très bons résultats dans les mono-arthrites (Favre, Gaté, Thiers et Jeune, Juvén) ; échecs fréquents dans les polyarthrites.

Blennorragie féminine : 67 p. 100 de guérisons (Durel).

Salpingites : 2 cas guéris sur 2 (Juvén), 7 sur 9 (Favre et Gaté).

Conjonctivites : guérison très rapide (Pautru, G. Sourdille, A. Dollfus, Magitot, Pagès, Ribadeau-Dumas).

Vulvites gonococciques : action remarquable (R. Martin).

Septicémie à gonocoques : guérison dans 1 cas de Schultze.

Péritonite gonococcique : guérison dans 1 cas de Weill-Hallé.

5° MÉNINGOCOCCIES :

Septicémies méningococciques : 2 cas guéris sur 2 traités (J. F. Zendell), Célice (2 cas guéris), Lemierre (1), Dineson (1), Poinso (1).

Méningite cérébro-spinale à méningocoques : Elle constitue le triomphe de la sulfamido-thérapie. Le plus souvent, en 24 heures, même chez des malades arrivés dans le coma, on a déjà l'impression que la partie est gagnée. Le troisième ou quatrième jour, le liquide est devenu clair et ne contient plus que des lymphocytes. La mortalité, autrefois de 80 p. 100 (Weill-Hallé), 56 p. 100 (Debré), 25 ou 26 p. 100 en Belgique (Le Fèvre de Arrie) tombe à 10 et 7 p. 100 (Banks) et, sans doute, à moins encore si on en juge par les statistiques récentes. Eldhal (12 guérisons sur 12 cas), Willien (5 sur 5), Worms (5 sur 5), Boudet (13 sur 13), R. Martin (16 sur 16), Hobson 6 sur 6, Chouroff (23 sur 25), Murraz (11.39 p. 100 de

mortalité en milieu colonial), Rathery (60 sur 63). E. Lesné et D. Rouget (14 sur 14), Broca et Mlle Fayre (13 sur 13). En cas de chimio-résistance ou de récidives, il serait bon d'associer le sérum aux sulfamides (J. J. Gournay, qui a eu 2 morts sur 5 cas).

Enfin, Marquézy, Célice, Huber stérilisent rapidement, par de petites doses de sulfamides, 97,5 p. 100 de porteurs de germes méningococciques.

Telles sont les grandes infections dans lesquelles les sulfamides sont particulièrement actifs : mais il en est bien d'autres dans lesquelles ces corps ont pu être utilisés avec succès.

6° SEPTICÉMIE A FRIEDLANDER : un cas guéri (Nuger).

7° MÉNINGITE A PROTÉUS : 2 cas guéris (S. Basman et Mouquin).

8° LE PRONOSTIC DES BRONCHO-PNEUMONIES INFANTILES : serait amélioré pour Lereboullet. En fait, la plupart des pédiatres français pensent qu'il s'agit là d'une des rares pneumopathies aiguës où les sulfamides sont inefficaces.

9° OTITES, MASTOÏDITES : Les sulfamides agissent sur l'otite, mais non sur les lésions osseuses. Au XLIII^e Congrès Français d'O.R.L., tous les auteurs se sont montrés d'accord sur ce point. En cas de méningite d'origine labyrinthique, les sulfamides ne deviennent actifs que si on a préalablement trépané le labyrinthe (Halphen).

10° OSTÉITES : Les résultats sont contradictoires : Cl. Vincent nie l'efficacité du 1162 F dans les ostéites post-traumatiques du crâne et du rachis. Bucy n'a guère eu de succès dans l'ostéomyélite chronique, Duvernoix, Wilmoth par contre sont satisfaits des résultats qu'ils ont obtenus. Mitchell vante l'action de l'Uliron dans l'ostéomyélite aiguë.

11° INFECTION URINAIRE ET COLIBACILLOSE : Les sulfamides donnent de grosses améliorations, surtout si les urines sont alcalines (Théo-Marti).

12° CHANCRE MOU : Guérison dans 6 cas sur 11, dans 10 sur 11, si on y adjoint le saupoudrage local (Sézary, Lépiny).

13° MALADIE DE NICOLAS-FAVRE : Les résultats sont bons dans les cas récents, dit Weissenbach, qui a vu 4 malades guérir en 4 jours. Phylactos a rapporté un cas de guérison. Sézary affirme que les sulfamides guérissent rapidement les cas aigus, plus lentement les anciens, et agissent nettement sur les formes rectales.

14° MÉLITOCOCCIE : Bon nombre d'observations suggestives ont été publiées notamment par Coronat, Thévaut, Béthoux et Gourdon.

15° ABCÈS DU FOIE : 2 cas de guérison, sans traitement chirurgical ont fait l'objet d'une communication de Ottenberg.

16° PEMPHIGUS : Il réagit très bien à la sulfamidothérapie comme l'ont signalé Lesné et Came.

17° DES NÉVRITES AIGÜES : Ont été heureusement influencées (Néal et plus récemment Guillaïn).

18° NÉPHRITES : Certaines sont très améliorées par les sulfamides : les néphrites érysipélateuses (Mayer, Lemierre) ; les néphrites hématuriques (Tixier, Young, Thiers).

19° Il n'est pas jusqu'au CHARBON (Chaniel, Mintréanu, Brimont), au TRACHOME (Sperman, F. Jasseron, Poleff) qui n'aient été guéris par les sulfamides.

20° LES PLAIES et notamment les plaies de guerre ont vu leur pronostic très amélioré par les sulfamides saupoudrés *in situ* et administrés per os (Legroux, Chorine, Levaditi, E. Martin, A. Gosset, d'Harcourt, N. K. Jensen, J. Tréfouël, F. d'Allaines, A. Basset, L. Sauvé). Les travaux de Bohlmann, de R. Monod et R. Claisse mettent en valeur l'action préventive et jusqu'à un certain point, curative, de la gangrène gazeuse (d'Harcourt, 3 morts sur 10 cas de gangrène gazeuse).

21° Enfin les sulfamides sont actifs dans LES SUPPURATIONS CÉRÉBRALES : Déjà Hubert et Leroux avaient noté qu'ils facilitaient le drainage, diminuaient la durée de la suppuration et évitaient les lésions d'encéphalite dans les abcès du cerveau post-otitiques. Bucy, de son côté, dans les mêmes abcès, vantait l'heureux effet des sulfamides et leur rôle préventif contre la méningite post-opératoire.

Mais les abcès d'origine auriculaire ne sont nullement comparables à ceux qu'entraînent les traumatismes du crâne. A ce sujet, Cl. Vincent, Th. de Martel, Rouvillois, Chevassu, Robineau avaient préconisé la sulfamidothérapie préventive dans les plaies cranio-cérébrales.

Guillaume et Garcin ont estimé que, grâce à cette précaution les complications infectieuses étaient moins fréquentes qu'ils n'auraient pu le craindre. R. Monod, David font les mêmes constatations. Mais il s'agissait là d'une thérapeutique préventive, ou tout au moins précoce.

Pour notre part, nous avons observé dans le service de notre maître, le Professeur Cl. Vincent, des suppurations intra-cérébrales tardives, organisées autour de projectiles métalliques ou osseux : véritables encéphalites suppurées, très différentes des abcès habituellement encapsulés d'origine otitique qu'observaient les chirurgiens du temps de paix, différentes aussi des lésions qu'on a pu suivre dans les ambulances neuro-chirurgicales où les blessés étaient amenés, sinon dans les premières heures, du moins dans les jours qui suivaient immédiatement la blessure.

III. — OBSERVATIONS

1^{re} OBSERVATION : J. Kl., 16 ans, blessé le 17 juin 1940, par éclat de bombe d'avion. Le blessé nous est amené, le 2 juillet, souffrant en céphalées violentes, vomissant abondamment, mais conscient, répondant bien aux questions. Sa température est aux environs de 37°. Son pouls est à 80; il n'a ni troubles de la respiration, ni troubles de la déglutition. Il présente une hémiplégie gauche discrète.

Au front siège l'orifice d'entrée, irrégulier et suppurant, d'un éclat gros comme un petit pois, qui est allé se loger dans la région pariéto-occipitale droite.

La ventriculographie confirme l'hypothèse à un abcès constitué autour du projectile.

L'intervention du 4 juillet permet d'enlever en masse cet abcès; sutures de la dure mère et de la peau selon la technique du service. Au cours de l'intervention, on a prélevé du pus sur le trajet suivi par le projectile. Il était riche en streptocoques comme celui prélevé au niveau de l'orifice d'entrée.

Les 5, 6 et 7 juillet, il reçoit :

- 2 gr. de 693 par voie intra-veineuse;
- 2 gr. de 693 par voie intra-musculaire.

Le troisième jour, on dose le Dagénan dans le liquide céphalo-rachidien : 3 mmgr. %.

Le 13 juillet, élévation brusque de la température à 40° ; l'enfant se plaint de la tête, devient raide ; on décide de reprendre le 693 à plus forte dose. Pendant cinq jours, il prendra : 12 gr. en Dagénan par la bouche plus 2 gr. par voie intra-veineuse.

Petit à petit la température redevient normale, mais la plaie cutanée continue à suppurer; on essaie encore le 693: 12 gr. par os pendant 3 jours, sans résultat bien net. Cependant, à la longue, la cicatrisation cutanée a été obtenue.

Actuellement, l'enfant vit normalement, l'hémiplégie a complètement disparu.

Au total, l'enfant a reçu, en trois fois et par différentes voies, 118 gr. de 693, sans aucun inconvénient. Les quelques troubles notés:

cyanose intense, nausées, surtout lors de la troisième série, n'ont pas obligé à interrompre le traitement.

2° OBSERVATION : A..., 42 ans.

C'est à cette observation que notre maître, le Professeur Clovis Vincent a fait allusion lors de sa leçon à la Faculté, sur le traitement des traumatismes crâniens. Le blessé était atteint d'une fracture de l'étage antérieur du crâne, portant principalement sur la région frontale droite, avec ouverture au sinus.

Dès l'accident (13-12-39), il perd connaissance pendant quelques heures, saigne du nez.

A son arrivée dans le service, trois jours après l'accident, il est confus, obnubilé, très agité, ne présente aucun signe neurologique; au fond d'œil on trouve un léger œdème de la papille droite; la température est normale. On ne note aucun symptôme d'atteinte de la vie végétative.

Dans les jours suivants, l'état de notre blessé s'aggrave, la température s'élève chaque jour un peu plus, le 19 elle est à 39°5. L'obnubilation s'exagère, il faut des excitations fortes pour le tirer de sa torpeur; sa nuque devient raide, mais il n'y a pas de signe de Kernig. Une ponction ventriculaire ramène un liquide hémorragique.

Le 21, le liquide est toujours hémorragique et contient des polynucléaires en plus grand nombre que ne le comporte le nombre des hématies. La culture sur milieu T reste toutefois vierge.

Dès lors, et pendant 8 jours, notre malade reçoit : 5 grammes de Dagénan, dont 3 grammes par voie intra-veineuse et 2 grammes par voie intra-musculaire. Rapidement la courbe thermique s'inscrit en descente jusqu'à 37°. Nous croyons ce blessé définitivement guéri. Quand, brusquement, le 13 janvier, la température monte en flèche à 40°, la paupière droite est tuméfiée, rouge et douloureuse, la conjonctive est très fortement hyperhémiee. Il reçoit alors :

- 3 gr. de Dagénan pendant 3 jours (per os) ;
- 2 gr. pendant 3 jours (per os);
- 1 gr. pendant 3 jours.

Le 15 janvier, la température était à 37° et les phénomènes inflammatoires de la région orbitaire droite rentrés dans l'ordre.

Ce fut là le dernier épisode fébrile. Notre malade a guéri complètement de cette fracture pourtant exposée à l'infection puisque le sinus était ouvert.

La prise de 61 gr. de Dagénan ne semble pas y être étrangère : à deux reprises, l'administration de ce produit a coupé court à des épisodes inflammatoires locaux.

Le traitement a été très bien supporté, c'est à peine si on a remarqué un léger degré de cyanose.

3^e OBSERVATION : Pr... J., 21 ans.

Ce malade fut envoyé à la Pitié, le 25 juin 1940, quinze jours après avoir été blessé au niveau de la région pariétale droite. Il a, à ce moment, perdu connaissance pendant quelques heures.

A l'entrée dans le service, l'état du blessé paraît très grave : il est très obnubilé, ne répond que très difficilement aux questions; sa température est à 38°, son pouls bat à 80, sa respiration à 20, mais la déglutition est normale. On note une hémiplégie gauche en contracture.

Le fond d'œil est normal.

La plaie cutanée anfractueuse laisse sourdre une sérosité louche.

La radiographie montre la présence de deux éclats métalliques situés à 3 cm. en profondeur, ayant déterminé une fracture à multiples fragments du pariétal gauche.

Le malade est opéré, le lendemain de son arrivée (26 juin), par le Professeur Clovis Vincent : volet pariéto-occipital droit ; la dure-mère est déchirée ; dès son ouverture s'écoule de la matière cérébrale liquide et, avec elle, deux éclats et des fragments d'os. La cavité faite par le trajet des projectiles s'étend profondément en dedans. Le long de la gaine des vaisseaux on voit des traînées blanchâtres semblables à du pus. Hémostase, nettoyage au Zinker; suture de la dure-mère, fermeture de l'orifice avec un fragment d'épicroane, suture de la peau en deux plans.

Suites opératoires :

- Le soir de l'intervention, il prend 2 gr. per os de Dagénan.
- Le 27, la P.L. ramène un liquide clair, contenant 23 éléments par mm³ : polys et lymphos, pas de germes, 0 gr. 40 d'albumine. Concentration en 693 : 3 mmgr. %. Traitement : 8 gr. per os; plus 2 gr. intra-musculaire.
- Le 28 : concentration dans L.C.R. : 9 mmgr. %. Traitement : 8 gr. per os plus 4 gr. intra-musculaire.
- Le 29 : concentration 9 mmgr. %. Traitement : 8 gr. per os plus 6 gr. intra-musculaire.
- Les 1^{er} et 2 juillet : 6 gr. per os.

Résultats : en trois jours, la température est redevenue normale; le malade a guéri, mais sa plaie laisse toujours sourdre un liquide louche.

Les 54 gr. de Dagénan, en sept jours, ont été très bien tolérés. Comme presque tous nos malades, celui-ci a été cyanosé, mais à la fin du traitement, ses urines ne contenaient pas d'albumine. Un examen sanguin du 4 juillet a donné les résultats suivants :

Gl. R.	2.440.000
Gl. Bl.	11.000

Polys neutros	73 %
Polys éosinos	1 %
Monocytes	21 %
Lymphos	1 %
Myélocytes	3 %

Le 13 juillet, dans l'espoir d'améliorer la suppuration cutanée, nous avons repris le 693 à fortes doses : 150 gr. en 18 jours, sans autre incident qu'une cyanose intense (sans dyspnée), des sensations nauséuses et une asthénie très marquée : phénomènes qui ont disparu dès la cessation du traitement, d'ailleurs inefficace. Ici, encore, la cicatrisation a été obtenue 1 mois et demi après.

4° OBSERVATION : Enfant Rou... L., 7 ans. Blessé au début de juillet par éclat de bombe d'avion.

Il nous a été amené le 12 juillet : nous avons alors constaté une plaie de la région occipitale gauche, para-médiane. Par cette plaie, qui suppure abondamment, on aperçoit la substance cérébrale.

Malgré cette lésion considérable, l'enfant ne présente qu'un minimum de symptômes : céphalée discrète, hémiparésie droite, pas de signes méningés. La température est à 38°5.

L'examen du fond d'œil montre des bords papillaires flous.

La radio décèle un éclat un peu plus gros qu'un pois à la partie supérieure de la fosse cérébelleuse gauche, à 1 cm. de profondeur.

Le pus prélevé au niveau de la plaie se montre riche en streptocoques.

C'est le même germe qu'on retrouvera dans le L.C.R. à la P.L.

Le malade reçoit immédiatement 20 cm³ de 1162 F intra-rachidien ;

40 cm³ de 1162 F intra-musculaire ;

12 gr. de 1162 F par la bouche.

Intervention : (Dr Klein), le 13-7-40.

Volet occipito-sous-occipital ; la brèche faite par le projectile a la taille d'une pièce de 2 francs. La dure-mère est déchirée au-dessus du sinus ; on trouve un noyau induré, appliqué contre la tente du cervelet, de la taille d'une prune, il est enlevé d'une pièce. L'éclat de bombe se trouve à l'intérieur. On referme complètement la brèche dure-mérienne à l'aide d'un morceau de muscle — volet remis en place — sutures habituelles.

Suites opératoires : l'enfant reçoit :

- 12 gr. de 1162 F pendant 3 jours ;
- 10 gr. de 1162 F pendant 3 jours ;
- 8 gr. de 1162 F pendant 3 jours ;
- 4 gr. de 1162 F pendant 1 jour.

Résultats des P.L. successives:

15 juillet 1940 :

Liquide clair.

53 leucocytes par mmc. Ce sont des polys altérés.

Quelques coccis Gram +;

Concentration en 1162 F : 8 mmgr. %.

16 juillet 1940 :

18 leucos, tous des lymphos;

Pas de germes;

Culture ne pousse pas;

Concentration en 1162 F : 13 mmgr. %.

17 juillet 1940 :

Quelques lymphos et polys;

Pas de germes. Culture négative;

Concentration en 1162 F : 12 mmgr. %.

18 juillet 1940 :

Pas de P.L.

19 juillet 1940 :

26 lymphos par mmc.;

Pas de germes, ensemencement négatif;

Concentration : 12 mmgr. %.

22 juillet 1940 :

28 leucocytes, pas de germe;

Albumine : 0 gr. 20;

Concentration : 12 mmgr. %.

Parallèlement, la fièvre tombe, l'enfant retrouve sa gaiété, les signes méningés s'estompent et disparaissent.

Par contre, la plaie occipitale suppure toujours, la sulfamide-thérapie n'y fait rien et, pourtant, le germe qu'on trouve à son niveau est le même que celui trouvé dans le L.C.R.

Les 106 gr. de sulfamides, en 11 jours, ont été très bien tolérés; une cyanose modérée, une impression de fatigue intense ont été seules notées, mais il n' a eu ni troubles digestifs ni signes d'atteinte rénale. La numération globulaire du 20 juillet donne ce qui suit :

Gl. R.	2.040.000
Gl. Bl.	25.000
Polys neutros	74 %
Polys basos	0 %
Polys éosinos	1 %

Monocytes	20
Lymphos	2 %
Myélocytes	3
Hématies nucléées	4

En somme, anémie importante avec signes de régénération sanguine et légère réaction myélemique. Il faut, d'ailleurs, tenir compte de ce que l'enfant avait saigné lors de sa blessure, qu'il avait, en outre, perdu 350 cc. de sang lors de l'intervention.

Au début d'août, l'enfant semblait définitivement guéri, quand brusquement, au milieu de septembre, la température jusque-là aux environs de 37°, s'élève subitement à 40° et les signes méningés réapparaissent au grand complet. La P.L. ramène un liquide purulent contenant des streptocoques. Pendant cinq jours, il absorbe quotidiennement 16 gr. de 1162 F, soit 80 gr. En outre, 40 cc. de la solution à 0,85 % sont injectés dans le canal rachidien. Malheureusement ce traitement n'amène aucun résultat, l'aspect du L.C.R. ne se modifie pas, il contient toujours des streptocoques en abondance. Le sixième jour, l'enfant meurt.

Nous pensons que cette récurrence tardive (plus de cinq semaines après la fin du premier épisode) est due à la rupture d'un petit abcès où les streptos enkystés avaient échappé à l'action des sulfamides. Peu importe d'ailleurs, ce qui est intéressant, c'est de savoir pourquoi ce médicament n'a pas agi une seconde fois. La réponse nous est donnée par les dosages de Septoplax dans le L.C.R. :

- Le deuxième jour, la concentration était de 18 mmgr. :
- Le troisième jour, la concentration était de 8 mmgr. :
- Le quatrième jour, la concentration était de 6 mmgr. :
- Le cinquième jour, la concentration était de 4 mmgr. :

Chaque jour, la concentration baissait et pourtant la posologie n'avait pas changé et l'enfant recevait chaque jour 0 gr. 35 par voie lombaire. Ceci n'est pas le point le moins intéressant de cette observation.

5° OBSERVATION : M. Ac..., 23 ans. Est entré dans le service le 13 juillet 1940, pour de multiples éclats intra-craniens, situés dans la région pariétale droite. Il avait été blessé le 12 juin 1940. A son arrivée, il se plaint de la tête, mais ne présente aucun trouble neurologique. L'orifice d'entrée suppure abondamment. La température est à 39°.

à droite : œdème léger de la papille. VOD : 5/25°;

à gauche : œdème des bords, papille congestionnée.

La numération donne à penser qu'il s'agit d'une suppuration intra-cérébrale :

Gl. R.	2.500 000
Gl. Bl.	10,200

Polys neutros	84 %
Polys basos	0 %
Polys éosinos	2
Monocytes	9 %
Lymphos	3 %
Myélocytes	2 %

Aussitôt le blessé est mis aux sulfamides aux doses suivantes, pendant quatre jours : 12 gr. per os; 2 gr. intra-veineux; 2 gr. intra-musculaire.

Le cinquième jour : 12 gr. per os.

Il a existé, pendant les deux derniers jours de traitement, une légère cyanose, une asthénie assez marquée. Rapidement la température s'abaisse à 37° et s'y maintient. La céphalée s'atténue, pourtant le lendemain du dernier jour du traitement, le L.C.R. ne contenait que 3 mmgr. % de Dagenan.

Le 29 juillet, l'état du fond d'œil gauche ne s'est pas amélioré, l'œdème de la papille semble même avoir augmenté.

Aussi, le 2 août, *on est amené à intervenir*. On découvre, comme on s'y attendait, un abcès frontal droit qui est enlevé en bloc ; le volet est remis en place, la dure-mère et la peau suturées comme à l'ordinaire.

Le pus prélevé dans l'abcès cérébral est amicrobien, l'ensemencement négatif.

Le soir de l'intervention, la température est à 38°5.

On prescrit, pendant quatre jours : 12 gr. de Septoplax per os; 80 gr. de la solution à 0,85 % en injection ; au total, 50 gr.

Cette fois, la température cède, mais plus lentement, aucun malaise n'est noté.

Le 6 août 1940, le L.C.R. contient 10 mmgr. % de Septoplax.

Dès lors, notre malade va de mieux en mieux. Il est considéré comme guéri et, de fait, ses céphalées disparaissent. Au début du mois de septembre, notre malade se lève, son fond d'œil est devenu complètement normal.

Une numération globulaire du 20 août 1940 montre qu'il n'y a ni anémie, ni granulocytopenie :

Gl. R.	3.700.000
Gl. Bl.	10.000

Le seul ennui vient d'une suppuration cutanée à streptocoques, encore une fois nous donnons du Septoplax : 12 gr. par jour pendant cinq jours, sans aucun résultat, malgré l'injection *in situ* de la solution à 0,85 %.

Au total, ce blessé présentait un abcès du lobe frontal droit amicrobien, certes, mais peut-être du fait des 76 gr. de Dagenan pr

opératoire. Cet abcès extirpé, notre blessé a guéri sans complications encéphalo-méningées.

Il a reçu, en trois fois, 186 gr. de sulfamides sans aucun incident sérieux; bien au contraire, pendant un mois, alors qu'il recevait 126 gr. de sulfamides, le nombre des hématies s'est accru de 1.000.000.

6° OBSERVATION : Patr..., J., âgé de 32 ans, a été blessé le 14 mai, dans la région occipitale. Après une suppuration abondante de quelques jours, son état se stabilise.

Au mois de juin, apparition de céphalées violentes, accompagnées d'une élévation thermique à 40. Le blessé est amené dans le service. Nous nous trouvons en présence d'un sujet très fatigué, au teint terreux, somnolent. Sa température s'inscrit en une courbe irrégulière de 38 à 39°. Dans la région occipitale existe une plaie du cuir chevelu suppurant légèrement. L'examen neurologique met en évidence une légère hémiplegie droite. Les bords papillaires sont flous des deux côtés.

Intervention, 12 juin 1940 : Diagnostic opératoire : méningite cloisonnée de la région rolandique gauche. Le liquide se montre stérile à l'examen direct. On ne touche pas à la plaie postérieure dans laquelle il n'y a pas d'éclat.

Traitement post-opératoire : Dans les jours suivants, nous voyons l'hémiplegie régresser, mais la plaie postérieure continue à suppurer, le volet lui-même suppure. C'est alors qu'on entreprend un traitement par le Dagénan (9 juillet) : 6 gr. par jour pendant 18 jours; au total : 96 grammes, qui sont admirablement bien tolérés, la suppuration postérieure est asséchée rapidement. Dans la zone du volet, la suppuration sous-cutanée n'est guère modifiée. C'est pourquoi du 11 au 14 août, notre sujet absorbera encore 40 gr. de Dagénan. Mais, cette fois-ci, des vomissements apparaissent accompagnés de diarrhée. La suppuration du volet n'est que peu améliorée, elle s'atténuera petit à petit sous l'effet d'injections *in situ* de poudre de Septoplax en suspension dans le sérum physiologique.

7° OBSERVATION : Pa... Mi., 13 ans 1/2, blessé le 5 juillet 1940, par éclat de grenade (avec laquelle il jouait), a été, dans les heures qui suivirent, amené dans le service.

A l'examen, on note deux plaies contuses, souillées de terre : l'une de la région zygomatique, l'autre frontale, presque médiane; par celle-ci de la matière cérébrale fait issue.

La température est à 39°, le pouls à 120, l'enfant est conscient, mais très agité, euphorique. Il existe un signe de Babinski gauche.

La radiographie montre une perte de substance du frontal, avec esquilles à ce niveau. Deux éclats métalliques siègent dans la région pariéto-occipitale droite : l'un presque médian, l'autre plus superficiel, à deux centimètres de profondeur.

Intervention (Professeur Cl. Vincent), le 6 juillet 1940 (le lendemain de la blessure). Volet frontal droit, la dure-mère est déchirée, de la bouillie cérébrale s'écoule et avec elle un fragment d'os qui a pénétré dans le cerveau. Hémostase, suture de la dure-mère. Sutures cutanées habituelles.

Traitement post-opératoire : 12 gr. de Dagénan per os pendant cinq jours.

P.L., au bout de vingt-quatre heures : 4 mmgr. % de Dagénan ;

P.L. après quarante-huit heures 9 mmgr. % de Dagénan.

Le liquide est clair, amicrobien et ne renferme que quelques rares polynucléaires non altérés.

Résultats cliniques : le soir de l'intervention, la température est à 39, le lendemain à 38. Le troisième jour, apyrexie. Dès lors, c'est la guérison complète sans séquelles et pourtant deux éclats sont restés dans le crâne et, en outre, les trajets qu'ils ont suivi de la région frontale à la région occipitale n'ont pu être extirpés.

8^e OBSERVATION : concerne une méningite suppurée à streptocoques et staphylocoques, après intervention pour méningite séreuse chez un enfant de huit ans, Lev... Nous n'étudierons que les résultats donnés par les P.L. successives :

31 août :

Liquide xanthochromique.

950 éléments polys intacts et lymphocytes, pas de germes.

1^{er}-2 septembre :

Pas de P.L. en raison de l'amélioration clinique.

3 septembre :

Liquide purulent.

Polynucléaires altérés :

Streptocoques et staphylocoques (vérifiés par culture).

Traitement : 10 gr. de Septoplix + 20 cc. intra-rachidiens de la solution à 0,85 %.

4 septembre :

Liquide purulent de même aspect.

Même traitement que la veille.

5 septembre :

Liquide purulent.

Pas de germes à l'examen direct.

Concentration en 1162 F, 10 mmgr. %.

Même traitement.

6 septembre :

Mêmes résultats.

Traitement : 12 gr. de 1162 F par os + 40 cc. intrarachidiens + 20 cc. par voie intraveineuse.

7 septembre :

Liquide céphalo-rachidien toujours purulent.

Concentration sulfamidée : 10 mmgr. %.

Même traitement.

8 septembre :

Liquide un peu plus clair, mais on trouve quelques cocci intracellulaires qui poussent en culture.

Concentration : 12 mmgr. %.

Même traitement.

9 septembre :

Les lymphocytes font leur réapparition.

Pas de germes à l'examen direct, culture négative.

Concentration : 10 mmgr. %.

10 septembre :

Idem.

11 septembre :

Idem, mais le traitement est ramené à 10 gr de 1162 F par la bouche.

12 septembre :

Idem.

13 septembre :

Polynucléaires très peu altérés. Pas de germes à l'examen direct. Mais quelques streptocoques poussent en culture. Concentration : 7 mmgr. %.

14 septembre :

Idem.

15 septembre :

Liquide clair à lymphocytes ; pas de germes à l'examen, ni à la culture. On ramène la dose de Septoplix à 6 gr.

16, 17 et 18 septembre :

On ne donne plus que 4 gr. de Septoplix par jour.

L'enfant est complètement guéri, il a absorbé en seize jours, 148 gr. de Septoplix par la bouche, 1 gr. par voie intraveineuse et 1 gr. 15 par voie lombaire. Il n'en n'est résulté qu'un minimum d'incidents : cyanose des extrémités et des lèvres, asthénie considérable, quelques vomissements qui pouvaient tout aussi bien être mis sur le compte du syndrome méningé.

IV. — CONSIDÉRATIONS ANATOMO-CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Tels sont, brièvement résumés, quelques-uns des types de supuration post-traumatiques du cerveau que nous avons pu observer dans le service de neuro-chirurgie de la Pitié.

1° *Du point de vue clinique*, peu de remarques s'imposent. Nous insisterons néanmoins sur la nécessité de radiographie du crâne (profil droit, profil gauche et face), de stéréoradiographies pour repérer la place exacte du projectile.

S'il y a une fistule par où s'écoule du pus ou de la sérosité, on peut être sûr qu'il existe un abcès. En l'absence de fistule, on pourrait être tenté de laisser en place les projectiles intracrâniens, surtout s'ils sont profonds. L'expérience a montré que, dans ce cas, il existe presque toujours un abcès autour du projectile. Cliniquement, il est latent : il n'existe guère de céphalée, la fièvre manque souvent, l'amaigrissement presque toujours. La numération globulaire ne révèle, dans l'immense majorité des cas, qu'une leucocytose très modérée, avec ou sans polynucléose. Aussi l'examen du fond d'œil prend-il une importance capitale.

L'augmentation même légère, à plusieurs examens successifs, du diamètre des veines, l'apparition d'un flou des bords papillaires, voire d'une stase, prennent une valeur considérable.

Mais même en leur absence on peut être presque certain qu'il existe une suppuration.

La ventriculographie donnera d'excellents renseignements, chaque fois qu'un doute persistera sur le siège de la lésion cérébrale, sur son étendue, on n'hésitera pas à y recourir. Mais, bien entendu, ce n'est qu'un moyen de diagnostic pré-opératoire qui ne doit être utilisé qu'en milieu neuro-chirurgical, à condition d'être en mesure d'opérer dans les heures suivantes.

2° *Les lésions anatomiques* causées par les traumatismes de guerre nous retiendront davantage ; elles sont fort complexes, intéressent la peau, le tissu cellulaire, le muscle, l'os, les méninges, le cerveau.

Au stade tardif où nous avons vu la plupart de nos malades,

nous nous sommes trouvés en présence de lésions organisées, de suppurations établies depuis longtemps et passées à un état chronique.

Après avoir rasé le crâne, on voit généralement une fistule, laissant suinter une sérosité louche ou purulente, ses bords sont constitués par une peau violacée qui correspond souvent à la cicatrisation de l'orifice d'entrée du projectile. Ce pourtour peut être réduit à l'état d'une fine pellicule épidermique, de toute manière, la peau est décollée de l'os et ainsi se constitue souvent une poche sous-cutanée dont l'importance sera grande au moment des soins post-opératoires.

Le muscle, quand il existe au niveau du traumatisme, est contus ; à travers lui, se constitue un trajet fibreux, mi-suppuré, mi-scléreux.

L'os présente des lésions variables selon les cas ; parfois, surtout lorsqu'il s'agit d'une plaie tangentielle, la table externe reste en place, fissurée, mais la table interne vole en éclats qui vont se loger en des points parfois très éloignés du cerveau. D'autres fois, surtout quand la trajectoire du projectile est perpendiculaire par rapport à son point d'impact, on observe une grosse perte de substance, avec des traits divers, mais surtout des esquilles très nombreuses : les unes volumineuses, les autres minuscules, accompagnent le projectile dans son trajet intracérébral, allant généralement moins loin que lui, ou s'éparpillent à une faible profondeur.

La dure-mère est irrégulièrement déchirée, les méninges molles gravement altérées.

Quant au *tissu cérébral*, il se présente sous des aspects fort variables. Autour du projectile se constitue presque toujours un abcès subaigu ; tantôt cette suppuration est englobée dans un magma fibreux dont la limite est difficile à distinguer du cerveau voisin normal ; tantôt, il y a plusieurs abcès qui peuvent ou non communiquer entre eux.

Tantôt, on trouve à l'intervention une véritable bouillie cérébrale qui s'écoule spontanément avec le projectile qu'elle contient, tantôt, et ceci est plus fréquent, il existe un mélange de suppuration et de sclérose, sans limite précise ; le cerveau, méconnaissable, dur, est bourré de petites cavités d'où s'écoulent quelques gouttes de pus, les projectiles, esquilles, éclats d'obus ou de bombes, culots de balles explosives, sont contenus dans cette gangue. La limite de cette véritable pyosclérose cérébrale, comparable à celle des abcès putrides du poumon, est indistincte, à tel point qu'un neuro-chirurgien averti comme notre maître, le Professeur Clovis Vincent, a dû, à plusieurs reprises, réintervenir au lendemain d'une excrèse incomplète. En somme, il s'agit plus d'une encéphalite suppurée que d'un abcès cérébral.

Mais la suppuration ne résume pas tout ; en effet, soit par contusion directe, soit par lésion vasculaire, se créent des zones d'attribution cérébrale.

Surtout, nous insisterons sur la fréquence de trajets extrêmement longs, souvent irréguliers comme nous avons pu le vérifier par injection de Lipiodol. Ces trajets à demi-scléreux sont le siège d'une infection constante; au cours d'intervention, on a pu prélever à la pipette quelques gouttes de pus contenant des streptocoques.

3° *Le traitement* de lésions aussi considérables ne peut être que chirurgical. Notre intention n'est pas de décrire les techniques opératoires. Nous insisterons simplement sur quelques notions qui nous paraissent essentielles.

1) Le neuro-chirurgien essaie toujours d'enlever en bloc les tissus inflammatoires et suppurés. Pour cela, notre maître, M. le Professeur Clovis Vincent, a imaginé une technique élégante. Avant de tailler son volet, il fait une incision circulaire en peau saine autour de la fistule, allant jusqu'à l'os. Quand il rabat son volet, il fait passer le téton fistuleux ainsi constitué à travers la brèche osseuse qu'il épluche ; toute la fistule peut être ainsi enlevée en bloc.

2) L'intervention terminée, toutes les plaies sont suturées, et avec quelle minutie. On sait que c'est là un des points les plus importants de la chirurgie crânienne.

3) Mais ce faisant, la neuro-chirurgie s'expose à de graves complications infectieuses post-opératoires. En effet, lors de l'intervention, les méninges ont été nécessairement mises au contact des lésions inflammatoires. D'autre part, le meilleur neuro-chirurgien n'est jamais sûr d'avoir enlevé tout ce qui est contus, hémorragique ou infecté dans le cerveau. Enfin, si le projectile était venu se loger en un point opposé à son orifice d'entrée, il a fallu laisser en place une fistule, véritable repaire microbien.

C'est par crainte d'accidents infectieux, encéphaliques ou méningés, que notre Maître a utilisé de grosses doses de sulfamides : Septoplix ou Dagénan, dans les suites opératoires. Dans quelques cas, où la suppuration a pu se produire, l'instillation dans la plaie opératoire, de poudre de Septoplix, en suspension dans du sérum physiologique, a permis une cicatrisation parfaite et assez rapide.

V. — MODE D'ACTION

Lorsque Domagk découvrit les vertus thérapeutiques de la sulfamido-chrysoïdine, il s'aperçut lui-même que ce dérivé soufré si actif *in vivo* était *in vitro* dépourvu de toute action bactéricide. Ce fait confirmé par plusieurs auteurs ouvrait la voie à deux hypothèses : ou bien ce produit stimule les moyens normaux de défense de l'organisme, ou bien il est métabolisé en un principe x , lui, actif.

J. et Mme Tréfouël, Nitti et Bovet, dans le laboratoire de Fournneau, à l'Institut Pasteur, examinèrent le sort de la sulfamido-chrysoïdine dans l'organisme. Ils s'aperçurent que, par hydrogénisation, la molécule de sulfamido-chrysoïdine se scindait en deux corps : le para-amino-phényl-sulfamide, incolore, et un groupement azoïque coloré. Ce dernier corps parut tout à fait inactif; pourtant, en se fixant avec électivité sur les éléments du système réticulo-endothélial, il aurait l'avantage d'assurer une libération plus lente du principe actif, comme y a insisté le professeur P. Harvier. Le principe actif est le para-amino-phényl-sulfamide, il agit aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* (Nitti, Bovet, Buttle et O'Méara).

Cependant Mayer, Domagk et ses collaborateurs nient que l'activité bactéricide soit aussi intense *in vitro* qu'*in vivo*. De là à penser que le 1162 F ne représente qu'un stade intermédiaire dans la formation d'un corps qui, lui, agit directement sur le streptocoque *in vivo*, il n'y avait qu'un pas qui fut vite franchi. Le para-amino-phényl-sulfamide libéré par réduction donne naissance par oxydation à des hydroxylamines (para-sulfamido-phényl-hydroxylamine en particulier). Ces corps seraient *in vitro*, comme *in vivo*, cent fois plus actifs que le sulfamide isolé par Tréfouël. Cette oxydation du corps 1162 peut d'ailleurs donner naissance à toute une série de substances plus ou moins oxydées; Mayer a montré que, parmi celles-ci, « les seuls corps vraiment actifs sont ceux qui possèdent, en plus du groupement sulfamide en position para, soit un groupement amino, soit un groupement nitro, soit un groupement qui peut être considéré comme un intermédiaire d'oxydation entre NH^2 et NO^2 . Ce même auteur insiste sur le parallélisme qui semble exister entre l'activité antistreptococcique et le pouvoir méthémoglobinisant des corps sulfamidés.

Levaditi et ses collaborateurs montrent que, quel que soit le produit définitivement actif, la valeur thérapeutique des sulfamides est liée à l'apparition d'un pouvoir empêchant l'encapsulation et la

segmentation des germes, et neutralisant les toxines libérées par les microbes : « Ces derniers, matés dans leurs moyens agressifs, deviennent la proie des phagocytes qui les dévitalisent complètement ou tout au moins les rendent temporairement inoffensifs ». Cette opinion est partagée par Whitby, par King, Heuschel et Katz, par Domagk qui, revenant sur ses premières conclusions, écrit : « Il ne s'agit pas d'une excitation non spécifique du système réticulo-endothélial, mais d'une attaque spécifique dirigée contre l'agent pathogène ». E. Hoare fait remarquer que le pouvoir bactéricide du sang semble survenir plus rapidement après la prise de sulfanilamide (1 heure après) qu'après celle de sulfamido-chrysoïdine (24 heures).

Si les germes ne sont pas toujours tués, ils sont cependant modifiés suffisamment pour que leur destruction définitive devienne possible grâce aux moyens défensifs de l'organisme. Ainsi celui-ci reste toujours un facteur important dans la destruction définitive des microbes ; la guérison apparaissant en dernière analyse comme un processus de guérison naturelle (Ravina). D'ailleurs, les auteurs américains (J. Lockwood) ont montré que les lésions nécrotiques, les larges zones traumatiques, bref tous les facteurs défavorables à l'action leucocytaire, rendent moins manifeste l'activité des sulfamides.

Les sulfamides, microbicides directs, sont-ils capables, en outre, d'exacerber les processus de défense de l'organisme ? Jeanneney a pensé qu'ils remplissaient une fonction préanté-génétique permettant ultérieurement la constitution d'anticorps. Les travaux de Lockwood, Coburn et Stokinger s'opposent complètement à cette conception. H. Finklestone et ses collaborateurs constatent que le 1162 F ne modifie pas l'action des polynucléaires, mais il stimulerait chez le lapin l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales, et augmenterait chez le même animal la production des polynucléaires de la moelle osseuse. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de cette dernière assertion en pathologie humaine.

De ces recherches aux résultats contradictoires, il se dégage que les sulfamides ne stimulent guère les moyens de défense de l'organisme, mais agissent directement sur les microbes. Pour ce faire, il faut qu'ils arrivent à leur contact; d'où l'intérêt des recherches qui ont permis de connaître la répartition des dérivés sulfamidés dans l'organisme, l'expérience ayant montré qu'à moins de vomissements et, accessoirement, de diarrhée, la voie d'introduction (buccale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) importait peu. Théoriquement l'action d'un sulfamide sur un foyer inflammatoire sera d'autant plus efficace qu'il s'y trouvera en concentration plus élevée. On admet généralement que la concentration locale utile est de 4 mmgr. pour 100 grammes, mais qu'il est plus prudent d'atteindre 6 mmgr. pour 100 gr. Il est bien entendu qu'on demandera une concentration plus élevée pour les cocci gram + que pour les gram —, qui sont plus sensibles.

Nous étudierons successivement :

1° La répartition habituelle des sulfamides dans l'organisme;

2° La concentration qu'on obtiendra dans les centres nerveux en particulier, avec une dose donnée.

3° En combien de temps s'établira la concentration maxima.

1° *Répartition des sulfamides dans l'organisme.* — La question a été étudiée à maintes reprises (Marshall, Emerson et Cutting, Coste, etc...). Les chiffres que nous allons citer sont empruntés à E. Chabrol, J. Cottet et J. Salet d'une part, à Riser et Valdiguié d'autre part.

Des sept expériences faites par Chabrol et ses collaborateurs, utilisant chez le chien le 1162 F et le 693, avec des doses variant de 7 à 25 centigrammes par kilo, il résulte que la concentration est à peu près la même dans tous les viscères (foie, rate, prostate, muscle) et dans le sang. Le rein possède un pouvoir de concentration très marqué vis-à-vis des sulfamides : il en contient une quantité souvent plus élevée que le foie et le muscle; surtout le taux des sulfamides retrouvés dans l'urine peut être jusqu'à cinquante fois plus élevé que celui du sang. Marshall et Emerson insistent sur la teneur basse en sulfamides des tissus adipeux et osseux.

Le passage des sulfamides dans le L.C.R. a donné lieu à maints travaux : pour Jauerneck, sang et L.C.R. en contiennent la même quantité ; Füller et Marshall ont montré que les sulfamides traversent les méninges et que les dosages dans le L.C.R. donnaient des taux de concentration à peine inférieurs à ceux du sang. Dans les cas de Hobson, la concentration était environ 1/2 de celle du sang. R. Martin, dans quinze cas, a obtenu une concentration à peu près égale dans ces deux liquides, mais pourtant légèrement plus élevée dans le sang. Cette opinion est adoptée par la majorité des auteurs tant en France qu'à l'étranger.

Riser et Valdiguié ont comparé expérimentalement le taux des sulfamides du sang, du L.C.R., du cerveau et du muscle. Les concentrations du sang et du muscle sont à peu près égales; celle du L.C.R. est plus basse; celle du cerveau est moins élevée encore. (1/2 ou 1/4 de celle du muscle) si on ne tient compte que du sulfamide libre; elle atteint des taux à peine inférieurs à ceux du muscle si on dose également le sulfamide combiné, mais libérable par hydrolyse. Les auteurs concluent que les dérivés sulfamidés passent dans le parenchyme cérébral, comme dans le liquide céphalo-rachidien. Alors que ce dernier liquide ne contient que de la para-amino-phénylsulfamide libre, le tissu nerveux contient une proportion plus ou moins grande de 1162 F combiné. La quantité de 1162 F libre ou combiné du tissu nerveux est appréciable, néanmoins le cerveau en contient toujours bien moins que le muscle. Le taux de la phénylsulfamide trouvée dans le L.C.R. ne permet pas de juger exactement de la concentration cérébrale. Quoi qu'il en soit et faute de mieux, nous nous servons de la concentration dans le L.C.R. pour avoir une idée approximative de celle du cerveau.

2° *Quelle concentration obtient-on dans le L.C.R. pour une dose donnée ?* — La réponse est différente avec le 1162 F et le 693.

a) Avec le *para-amino-phényl-sulfamide* (dose par kgr. de poids) :

Avec :

0 gr. 20 (enfant de 6 mois 1/2) : 9 mmgr. % (H. Janet);
0 gr. 20 (enfant de 9 ans) : 7 mmgr. % (Ombredanne) ;
15 à 25 cgr. (enfant) : 4 à 6 mmgr. % (Lesné);
15 à 25 cgr. (enfant de 11 ans) : 4 à 6 mmgr. % (Halphen);
30 cgr. (enfant de 8 ans) : 6 mmgr. % (R. Martin);
10 cgr. (enfant de 11 ans) : 4 mmgr. % (R. Martin);
15 cgr. environ (adulte) : 9 mmgr. % (E. May);
35 à 40 cgr. (enfant de 16 ans) : 17 à 20 mmgr. % (R. Martin);
13 à 16 cgr. (enfant de 16 ans) : 10 à 21 mmgr. % (R. Martin);
12 cgr. (adulte de 22 ans) : 8 mmgr. % (A. Germain);
10 à 15 cgr. (adulte) : 10-12-16 mmgr. % (E. May);
20 à 25 cgr. (6 ans 1/2) : 7 à 12 mmgr. % (J. Huber) ;
60 cgr. (enfant de 7 ans) : 12 mmgr. (observation IV);
90 cgr (même enfant): 18 mmgr. (observation IV);
20 cgr. (20 ans): 10 mmgr. (observation III);
18 cgr. (32 ans) : 40 mmgr. (observation V).

b)) avec le 693 :

—avec moins de 0 gr. 10 (adulte) : 9 mmgr. % (Mme B. Fontaine);
— avec 0 gr. 10 (enfant de 2 ans 1/2) : 6 mmgr. % (J. Célice);
— 0 gr. 15 (adulte 21 ans), nous obtenons 9 mmgr. " ;
— 0 gr. 18 (adulte de 32 ans), nous n'obtenons que 3 mmgr. " .

De ces chiffres, il semble bien se dégager que :

1° Pour une même posologie, les concentrations sont d'autant plus élevées que le sujet est plus âgé. Chez un enfant, 10 cgr. par kilogramme entraînent, en général, une concentration rachidienne d'environ 4 mmgr. %. Chez l'adulte, la même dose donnera une concentration double. Ce fait est dû à une élimination urinaire plus rapide chez l'enfant.

2° Tels sont les chiffres obtenus presque constamment avec le 1162 F. En utilisant le 693, on ne saurait prévoir d'une façon aussi précise les concentrations qu'on obtiendra. Celles-ci sont capricieuses (E. May), peut-être l'instabilité du Dagénan en est-elle la cause.

3° Il s'en faut pourtant que les sulfamides, même le 1162 F. passent toujours aussi aisément dans le L.C.R.

a) Chaque fois qu'il y a inflammation méningée, le passage est moins bon, les cliniciens sont souvent frappés de voir dans une méningite cérébro-spinale par exemple, les concentrations rachidiennes s'élever au moment où la méningite est guérie, et où on a déjà commencé à diminuer les doses. L'obtention, dans une méningite sup-

purée, d'une concentration rachidienne faible est un signe de mauvais pronostic.

b) Enfin, dans quelques cas, heureusement rares, d'emblée ou secondairement, la pénétration de sulfamide dans les espaces sous-arachnoïdiens ne se produit pas ou ne se produit que très faiblement. Dans une observation de R. Martin, le L.C.R. ne contenait que 1 mmgr. % de 1162 F alors que le sang en contenait 7. Au cours d'une méningite à pneumocoques suivie par Mme B. Fontaine, la posologie ne variant pas, on vit la concentration rachidienne tomber de 9 mmgr. % à 7-6-5-4 et 3 mmgr. %. Les taux obtenus par E. May chez un de ses malades sont comparables. Dans notre observation IV (deuxième période), nous vîmes, à doses constantes, la concentration passer de 18 mmgr. % à 8, à 6, à 4 mmgr. % et pourtant nous utilisions la méthode préconisée en pareils cas : l'injection intrarachidienne de la solution à 0,85/100 de 1162 F. On ne saurait donc parler dans notre cas de barrière méningée. L'explication de cet abaissement de concentration est peut-être donné par une observation de Germain : chez un de ses malades, il vit la concentration rachidienne et sanguine passer de 8 mmgr. % au troisième jour, à 0 mmgr. 5 le sixième jour. Il injecte alors 1 cc. de Rouge Congo; le lendemain le L.C.R. contient 11 mmgr. % de sulfamides. Germain et ses collaborateurs pensent que le Rouge Congo a bloqué le système réticulo-enthélial où le sulfamide n'a plus pu se fixer.

Ces cas tendraient à montrer qu'il est nécessaire de doser les sulfamides chaque jour : en fait l'allure clinique rendant partiellement compte de l'inactivité du produit, il n'est indispensable d'avoir recours aux dosages que dans les cas où la sulfamidothérapie n'entraîne pas une amélioration rapide des symptômes pathologiques.

3° Date d'apparition de la concentration optima :

R. Martin, qui attache la plus grande importance à l'obtention d'une concentration élevée précoce dans le L.C.R., a montré que le maximum n'était, en général, obtenu qu'au troisième jour. Ce fait se vérifie dans la plupart de ses observations, dans celles d'Ombredanne, de Halphen, dans notre observation VII, entre autres.

Par contre, dans l'observation de Mme B. Fontaine, dans une autre de R. Martin, dans nos observations III et IV, la concentration rachidienne était très élevée après vingt-quatre heures de traitement. Les pédiatres sont d'ailleurs d'accord pour affirmer que la concentration suffisante est plus précoce qu'on ne le dit habituellement et qu'il n'est pas nécessaire de recourir aux injections intrarachidiennes. Cette voie d'introduction, utile dans les cas graves de méningites suppurées, donne des concentrations qui sont encore de 22 mmgr. % quatre heures après, 35 mmgr. cinq heures après (Lelong), 24 mmgr. % six heures après (E. May). René Martin, étudiant l'élimination des sulfamides introduits par voie lombaire,

a trouvé, chez deux malades, les chiffres à peu près comparables que voici :

3 heures après l'injection : 35 mmgr. % dans le L.C.R. contre 6 dans le sang;

6 heures après l'injection : 7 mmgr. % dans le L.C.R. contre 4 dans le sang;

9 heures après l'injection, 4 mmgr. % dans le L.C.R. contre 4 dans le sang.

Cela montre que l'action de l'injection intra-rachidienne n'est que transitoire. C'est une des raisons pour lesquelles nous n'y avons eu que rarement recours. De plus, en neuro-chirurgie, nous craignons trop les conséquences d'une modification de l'équilibre tensionnel cérébro-méningé, pour avoir recours à la rachicentèse dans tous les cas.

Enfin, dans les suppurations post-traumatiques du cerveau, les sulfamides ont été employés dans un double but : 1° prévenir la méningite post-opératoire, ce qui ne nécessite pas des concentrations rachidiennes massives d'emblée; 2° stériliser les lésions inflammatoires laissées en place. Nous ne pensons pas qu'en injectant du Soluseptoplix dans les espaces sous-duraux, nous eussions modifié en quoi que ce soit la concentration cérébrale. C'est pourquoi nous avons préféré employer des doses très importantes, qui ont constamment dépassé 0 gr. 20 par kilogramme de poids corporel, et qui ont atteint 0 gr. 90 chez un enfant de 7 ans. Malgré cette posologie considérable, nous n'avons pas observé d'accidents graves, ni même d'incidents assez sérieux pour nécessiter l'arrêt ou l'interruption du traitement.

VII. — ACCIDENTS CAUSÉS PAR LES SULFAMIDÉS

A lire l'immense littérature française et étrangère concernant les accidents légers et graves entraînés par l'absorption des dérivés sulfamidés, on pourrait croire que leur fréquence est extrême et qu'il s'agit là de corps à manier avec la plus grande prudence. Et pourtant, dans le monde entier, du plus célèbre professeur au plus modeste praticien, tous les médecins prescrivent plusieurs fois par jour ces médicaments soi-disant dangereux. C'est qu'en effet, en y regardant de près, on s'aperçoit que les sulfamides sont peu toxiques. Certes, ils entraînent fréquemment, surtout si on emploie une posologie un peu élevée, des incidents, de petits troubles sans gravité.

Quant aux accidents dramatiques rapportés par quelques auteurs, ils sont rarissimes, témoignent presque toujours d'une hypersensibilité acquise ou non, ou relèvent plus de la maladie que du médicament qu'on a employé pour la juguler. Lorsque nous avons vu employer des doses considérables, dépassant 12 et 15 grammes par jour, soit de Septoplax, soit de Dagénan, nous avouons avoir tremblé pour les globules blancs et rouges, le rein de nos malades. Or ce traitement, continué pendant des jours et des jours, a été constamment bien toléré. Négligeant la signification qu'ils peuvent avoir (intoxication, intolérance, idiosyncrasie), nous classerons ces accidents en bénins, sérieux et graves. Nous chercherons, chaque fois, à en faire une critique aussi exacte que possible.

ACCIDENTS BÉNINS :

Asthénie : La plupart des auteurs l'ont notée, plus particulièrement les urologues, dont les malades sont soignés tout en continuant à vaquer à leurs occupations. Elle semble être proportionnelle à la dose du médicament. Il s'agit d'un abattement, d'une adynamie, d'une fatigabilité, qui chez quelques-uns de nos malades, prenait un caractère inquiétant pour l'entourage.

La céphalée : est surtout notée chez les malades ambulatoires (12 p. 100 des cas). Elle se manifeste par une sensation de tête vide. Elle serait due, pour Milian, à la congestion des vaisseaux cérébraux (cyanose locale).

Les vertiges : les étourdissements s'observent dans les mêmes conditions, nos blessés n'ont pas eu, bien entendu, l'occasion de s'en plaindre.

Les troubles digestifs:

1) L'Anorexie est un phénomène sans importance ; il n'en va pas de même des

2) Vomissements : ils nous semblent plus fréquents avec le 693 qu'avec le 1162 F. Assez souvent, une première cure de Dagénan est bien supportée; lors de la deuxième série, apparaissent des brûlures épigastriques, des vomissements qui empêchent l'administration du produit par voie orale.

3) La Diarrhée : est beaucoup moins fréquente; elle cède dès l'arrêt du traitement.

4) Signalons encore la possibilité d'une glossite douloureuse sous forme de brûlures intolérables, sans modifications de la muqueuse linguale. Elle est indépendante du mode d'absorption du médicament; peut-être l'élimination des sulfamides par la salive joue-t-elle un certain rôle (pour une absorption de 3 gr. par jour, la concentration dans la salive peut atteindre 8 mmgr. %, Fickling).

La cyanose est à la limite des accidents bénins. Elle a, en effet, une signification différente suivant les cas. Elle manque rarement quand les doses dépassent 0 gr. 10 par kilo, mais elle peut être plus intense avec des doses faibles qu'avec une posologie plus élevée. Elle peut débuter dès la prise du premier comprimé ou n'apparaître que dans les jours suivants. Elle peut persister après l'interruption du traitement ou céder à ce moment, ou encore disparaître alors que la thérapeutique est poursuivie (Bensley et Ross). Elle est plus fréquemment observée avec le 1162 F qu'avec le 693. De teinte foncée, elle donne aux téguments un aspect semblable à celui de l'intoxication par l'aniline (Gaté). Elle a suscité bien des études. Elle est due, pour la plupart des auteurs, soit à la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine ou en sulfhémoglobine, soit à la formation dans le sang d'un dérivé coloré de l'aniline.

Les auteurs anglo-saxons (Archer et Discombe, Colebrock et Purdie, Paton et Eaton, Campbell et Morgan) trouvent, dans tous les cas, de la mét, ou plus rarement, de la sulfhémoglobine. Cette dernière serait due à l'administration concomitante de sulfates alcalins, ou plutôt à l'existence de fermentations intestinales (H^2S) dues aux purgations ou au régime (Gley). Cette pathogénie paraissait simple et R. Mayer avait pu se croire autorisé à émettre l'hypothèse que l'activité thérapeutique des sulfamides était due à la transformation du groupe aminé du corps 1162 en hydroxylamine, corps méthémoglobinisant (Ellinger, Eubner).

Bien des faits s'opposent à cette conception : E. Marshall, sur sept cas de cyanose, ne note que deux fois un abaissement du pouvoir fixateur de l'oxygène pour l'hémoglobine (King et Leslie). Payne a vu la cyanose persister bien longtemps après la disparition de la méthémoglobinémie. J. A. Bilger n'a jamais trouvé de modification de l'hémoglobine. En France, les recherches spectroscopi-

ques de la méthémoglobine sont toujours restées négatives. Il est vrai, dit Durel, que les méthodes utilisées sont peu sensibles et que la méthémoglobine disparaît spontanément du sang exposé à l'air en 5 à 15 minutes (Posner, Guthrie).

En somme, la cyanose semble bien être due parfois à la méthémoglobinémie, très rarement à la sulphémoglobinémie, d'autres fois à un pigment encore mal défini. En tous cas, il y a lieu d'éviter les purgatifs, notamment les sulfates alcalins et tous les aliments susceptibles de donner des fermentations intestinales. On prescrira toujours du bicarbonate de soude, car l'alcalose s'oppose à la formation de méthémoglobine (Masoin 1899, Halphern 1938).

Enfin, signalons que, pour Milian, la cyanose serait due à une paralysie sympathique et que le médicament de choix est l'adrénaline (Milian, Germain).

Quoi qu'il en soit, si les précautions classiques sont prises et si la cyanose est isolée, elle ne constitue pas un accident grave, mais un simple symptôme qui s'observe dans 60 à 100 p. 100 des cas selon les doses employées. Il ne nécessite presque jamais un arrêt du traitement.

Les troubles de la spermatogénèse constituent également un incident bénin.

Leur fréquence observée au cours du traitement de la blennorragie a pu, un moment, donner l'alarme. De fait, ils semblent exister dans environ 70 p. 100 des cas (Barbelion, Jaubert, etc...) chez les blennorragiques. Milian, par contre, n'en n'a jamais observé chez des malades non atteints d'affections urinaires. Ce qui est plus grave, c'est qu'on croyait que ces troubles persistaient très longtemps. En fait, à l'heure actuelle, on sait que les azoospermies, les diminutions du nombre ou de la mobilité des spermatozoïdes disparaissent spontanément en un mois ou deux (Maderna). Janet, lui-même, ne croit plus à la persistance des perturbations de la spermatogénèse.

ACCIDENTS PLUS SÉRIEUX : pouvant nécessiter l'arrêt du traitement.

Les accidents de choc immédiat : Ils sont rares, mais ont tendance à réapparaître chaque fois qu'on cherche à reprendre la médication sulfamidée. Ils rappellent ceux de la séro ou de l'arsenothérapie : apparition brusque de frissons suivis de fièvre, avec dyspnée, céphalée, prurit, éternuements, larmolements, urticaire, œdèmes, tachycardie, hypotension (Janet, Sézary, Weill-Hallé, Monte-Salvin, Skhamberg, Figarella, Doukkan, etc...). Chez un malade de Restoueix, un accident d'allure nitritoïde se produisit au huitième jour d'un traitement modéré, la mort en fut la conséquence.

Nous en rapprocherons les érythèmes : Accompagnés ou non d'œdèmes, ils peuvent se manifester rapidement, mais plus souvent on les verra apparaître du huitième au quinzième jour sous forme d'érythèmes morbilliformes, plus rarement scarlatiniformes ou urticariens, accompagnés ou non d'œdème, de prurit, de fièvre, de leu-

cocytose. Ils apparaissent brusquement et s'estompent en trois à cinq jours. Par leurs caractères, par leur date d'apparition, ils se rapprochent des manifestations cutanées de la maladie du sérum. L'intradermo-réaction au sulfamide est habituellement positive. Ils n'ont en eux-mêmes aucune gravité, mais à la moindre tentative de reprise du traitement, on les verra réapparaître (M. Salvin, Newmann, Goodman). Leur apparition est nettement favorisée par l'exposition à la lumière solaire; une augmentation de l'excrétion de la porphyrine n'y serait pas étrangère (Rimington, Jc. Menville, L. S. Franck).

Tels sont les érythèmes typiquement décrits, mais bien d'autres aspects sont possibles : érythèmes vésiculeux, réalisés surtout dans les cas de sensibilisation à la lumière; éruptions bulleuses isolées (dont un cas mortel de Euler), stomatites érythémato-érosives simulant les syphilides buccales, herpès, eczéma (Sezary), érythèmes papulo-squameux (Worms), érythème circiné (Lesné), érythèmes purpuriques (Schonberg et Goodman). Dans certains cas, enfin, l'association érythèmes, œdèmes rappellent, dit Milian, les érythèmes du copahu et du cucèbe.

Bien que ces érythèmes soient relativement fréquents : 8,32 p. 10 des cas (Milian), 7 p. 100 (Haguenau, Ferrabour), 6 p. 100 (Durel et Schwenther), 3 p. 100 (Schubert), nous n'en n'avons pas observé. Il est vrai que les grosses doses que nous avons utilisées n'y prédisposaient pas particulièrement puisqu'il s'agit là de simples phénomènes d'intolérance et non pas d'intoxication.

Les brusques élévations thermiques survenant vers le huitième jour rentrent dans le même cadre. Pour qui ne les connaît pas, elles pourraient faire croire à une récidive de l'infection traitée, d'autant que, parfois, la fièvre peut persister isolée pendant plusieurs jours.

Accidents urinaires : Si on met à part l'oligurie qui n'est pas un accident, ils sont fort rares. Barbelion, Bouchard citent quelques cas de cylindrurie avec ou sans albuminurie, mais accompagnés d'élévation de la constante d'Ambard et d'abaissement du taux d'élimination de la P.S.P. La plupart des auteurs (Long et Bliss, Tixier, etc...) nient avoir jamais observé de tels phénomènes. Il en a été de même dans les cas que nous avons suivis. On connaît cependant d'exceptionnels cas de néphrites aiguës (Hanns) déclanchées par les sulfamides, encore dans le cas de Hanns existait-il une néphrite chronique antérieure. Les hématuries sont plus fréquentes, elles surviennent habituellement après un traitement prolongé et n'ont pas de conséquence sérieuses. Nous signalerons encore la possibilité de lithiase sulfapyridinique (M. R. Keen, Carrol et Pike). Les deux seuls cas mortels de néphropathie dues aux sulfamides ont été publiés par Rathery et Mergelsberg, il s'agissait d'infarctus rénaux avec anurie, lors de la reprise de traitement sulfamidé avec des doses très minimales. Là encore, phénomènes d'hypersensibilité individuelle et non pas intoxication. Habituellement, les sulfamides sont tellement

bien supportés par le rein que certains auteurs ont pu les employer avec succès dans les néphrites infectieuses aiguës ou subaiguës

Acidose : L'administration de sulfamides entraîne généralement un abaissement modéré de la réserve alcaline (5 à 15 volumes). Mais dans quelques cas, cet abaissement a pu donner lieu à des troubles cliniques : d'Harcourt (R.A. à 23 vol.), Southworth (R.A. à 37 vol.). L'administration systématique de bicarbonate de soude en est le préventif usuel et efficace.

Manifestations hépatiques : S'observent dans 7 p. 100 des cas (Doukkan). Il s'agit le plus souvent de subictère, accompagné ou non de passage de pigments dans l'urine (Benda, Pallazoli). Plus rarement on se trouvera en présence d'un ictère catharral (Janet). D'ailleurs, au cours du traitement sulfamidé, la cellule hépatique serait mise à l'épreuve, comme le montrent les études de von Schmidt et de Harway, et Jeanneway.

Exceptionnellement, l'hépatite peut devenir très grave (Bien et Tung) et même aboutir à l'atrophie jaune aiguë (cas de Cline). Dans cette dernière observation, il s'agissait d'un blennorragique traité par le 1162 F. Il guérit rapidement, mais quinze jours après rechuta. Son médecin prescrivit de nouveau le 1162 F et l'ictère apparut qui s'aggrava secondairement. Quelle que soit la signification de ce cas clinique, il n'en reste pas moins que les complications hépatiques sont rares; quand elles apparaissent, il y a tout lieu de penser qu'une tare hépatique antérieure y prédisposait.

Accidents nerveux : A la suite d'une observation de Hullstrung et Krause, une vingtaine de cas de polynévrites ont été publiés : presque tous sont dus à un produit très peu utilisé en France : l'Ulion. Dix à trente jours après l'absorption de ce médicament, à des doses souvent modérées, apparaît une polynévrite avant tout motrice, sans gros troubles électriques, curable, mais traînante. Des troubles mentaux où dominait l'élément confusionnel ont été observés par Adler, Hagen, Paton et Eaton.

Fischer et Gilmour ont vu l'administration de sulfanilamide suivie d'une encéphalo-myélite. E. Moulin a publié un cas de pseudo-sclérose latérale amyotrophique curable en un mois et demi.

Accidents oculaires : Ils sont exceptionnels. Dejean et Roux, Lagrange et Laudat ont observé chacun un cas de myopie aiguë rapidement guérie. Bucy, à la suite d'une troisième tentative thérapeutique chez un sujet atteint d'ostéo-myélite a vu apparaître une névrite optique avec scotome central, ayant rétrocedé en quelques semaines.

Si quelques-uns des accidents que nous venons d'énumérer ont pu être graves, il n'en reste pas moins que la plupart d'entre eux sont dus à une hypersensibilité primitive ou secondaire du malade traité, et il ne saurait être question d'intoxication. Les accidents que nous allons étudier maintenant sont, par contre, considérés par presque tous les auteurs comme les témoins d'une intoxication. Nous allons voir si cette opinion est totalement justifiée.

ACCIDENTS GRAVES : *Les troubles sanguins.*

C'est par leur truchement que les sulfamides se sont rendus plusieurs fois responsables d'intoxication mortelle. L'attention fut attirée sur les accidents sanguins, lors de la fameuse hécatombe américaine, où plus de 60 malades moururent après avoir absorbé une solution de sulfamide. Il fut rapidement démontré que l'agent toxique n'était pas le dérivé sulfamidé, mais le solvant utilisé : le diéthylène-glycol. Ces cas, mis à part, on connaît tout de même un certain nombre de cas d'hétopathies graves, dont certaines ont entraîné la mort:

1) *Anémies :*

Harvey et Janaway (1937) publièrent trois cas d'anémies hémolytiques aiguës, semblables à celles que détermine la phénylhydrazine. Elles guérirent par un traitement énergique.

Kohn, en 1937, rapporte une anémie aux environs de 1.000.000 après absorption de 18 gr. de sulfamide. Guérison.

S. Koletzki observa une anémie mortelle après 50 gr. de 1162 F.

Ravid et Chesner : un cas d'anémie hémolytique aiguë par le 693.

Antopol a relaté deux cas d'anémie hémolytique avec auto-agglutination des hématies. Transfusions. Guérison.

H. Bénard a vu le nombre des globules rouges tomber de 4 millions 200.000 à 1.540.000 à la fin d'une septicémie à pneumocoques traitée par 112 gr. de 693 + 15 gr. de 1162 F.

J. Huber et J.-A. Lièvre ont donné à une fillette de 8 ans 1/2, atteinte de septicémie à pneumocoques, 91 gr. de Septoplix + 75 gr. de Dagénan en 1 mois. Il s'en est suivi une anémie à 2.000.000.

Dans nos cas personnels, nous avons vu le taux des globules rouges tomber jusqu'à 2.000.000 après des doses élevées de sulfamides. Mais nous n'avons jamais eu l'impression que cette déglobulisation pût mettre la vie de nos malades en danger. On ne saurait, d'ailleurs, en rendre la thérapeutique entièrement responsable. Nos malades infectés, suppurant depuis longtemps, ayant déjà beaucoup saigné lors de leur blessure, puis lors de l'intervention chirurgicale, étaient déjà anémiques avant l'administration des sulfamides. La même remarque s'applique aux observations de H. Bénard et J. Huber, relatives à des septicémies à pneumocoques.

Barry Wood, qui a suivi au point de vue sanguin 522 malades soumis aux sulfamides, n'a observé que vingt-quatre cas d'anémie importante. Il a remarqué que le nombre des globules rouges commençait à baisser de la vingt-quatrième à la soixante-douzième heure, que l'anémie atteignait son maximum au troisième jour, pour diminuer ensuite. Elle serait plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte.

Outre la diminution des hématies, on noterait parfois un abaissement du taux de l'hémoglobine. A lire la littérature, cette hypochromie nous est apparue très rare. Par contre, nous avons pu voir

dans la plupart de nos cas des hématies nucléées en faible proportion (1 à 3 %).

2) *Purpura* :

Les troubles de la crase sanguine sont rares. Nous en trouvons un exemple dans une observation d'Aubertin, en un purpura typique a suivi chez une femme de 35 ans, sans passé pathologique; l'administration de 25 gr. de sulfamide.

Ganerich a rapporté un cas semblable avec hémorragie intestinale, il a guéri en trois jours.

3) *Hémoglobinurie* :

Un cas mortel a été publié par Tavat et Shépard.

4) *Cryptoleucémie aiguë* :

Citée par P. E. Weill après l'absorption longtemps prolongée, de 1 gr. de Rubiazol pendant une semaine sur deux.

Mouriquand et ses collaborateurs ont déterminé chez l'animal un syndrome scorbutiforme avec des doses de 0 gr. 50 à 1 gr. par kilo.

5) *L'Agranulocytose* :

Constitue en réalité l'accident sanguin le plus grave qu'on puisse craindre au cours d'un traitement sulfamidé. Nous en avons trouvé une vingtaine de cas dans la littérature. Nous allons les citer brièvement.

Cas de Young : agranulocytose mortelle après absorption pendant 18 jours, de 3 gr. de Prontosil blanc. Mais il s'agissait d'un malade âgé de 53 ans, atteint d'endocardite d'Ossler et qui se soignait depuis 15 mois en prenant du salicylate, de l'aspirine, du véronal et du chloral.

Cas de Borst : aplasie myéloïde mortelle, après 53 gr. 70 de Prontosil rouge chez une femme atteinte de purpura chronique et qui était soignée par irradiations spléniques.

Cas de Plummer : agranulocytose mortelle après 54 gr. de Proseptazine; mais le sujet atteint de rhumatisme infectieux avait reçu 172 gr. de salicylate de soude.

Cas de Schwartz : agranulocytose mortelle chez un homme de 32 ans ayant reçu 56 gr. 6 de sulfamide en 21 jours. Il s'agissait d'un syphilitique traité irrégulièrement depuis cinq ans.

Cas de Newark : agranulocytose mortelle. Absorption, pour une blennorrhagie, de vingt grammes environ de 1162 F, marquée de quelques incidents. Huit jours après, récidence uréthrale; reprise du traitement et apparition de l'agranulocytose.

Cas de Nicoll : agranulocytose mortelle chez un homme de 60 ans qui avait pris 68 gr. de 1162 F en 22 jours.

Cas de Johnson : agranulocytose mortelle chez une femme de

36 ans atteinte de septicémie à streptocoques avec endocardite maligne. Elle avait absorbé 54 gr. de 693.

Cas de O'Connell : agranulocytose mortelle sur laquelle nous n'avons pu trouver de renseignements précis.

Cas de Abrami : deux frères atteints de blennorrhagie prennent, en 15 jours, 30 gr. chacun de sulfamide. Apparition d'une panmyélophthisie qui emporte les deux malades en 6 et 9 jours. Il est probable qu'existait dans cette famille une fragilité vasculo-sanguine.

Cas de Kenworthy : agranulocytose mortelle après 39 gr. 5 de Prontosil blanc, en 17 jours, pour une septicémie à streptocoques.

Cas de Jeanbon : agranulocytose mortelle chez un blennorrhagique ayant pris des doses très fortes de façon irrégulière et ayant reçu dans les jours précédents une injection de rappel d'un vaccin mixte.

Cas de Tzanck : agranulocytose mortelle chez un homme de 52 ans qui absorbe une dizaine de grammes de Dagénan pour soigner une grippe. Quinze jours après, se trouvant de nouveau fébrile, il recourt au même médicament : 2 gr. pendant trois jours. Une granulocytopémie se déclanche contre laquelle on ne pourra lutter efficacement. Mais ce malade était un asthmatique intolérant à l'iodure de potassium, qui, par ailleurs, a fait un choc violent lors d'une injection en nucléotide de pentose.

A côté de ces quinze cas d'aplasie myéloïde, nous citerons plus brièvement d'autres observations de granulocytopénies curables : Jennings (94 gr. en 21 jours de 1162 F), Touraine (chez un sujet ayant déjà reçu du Bivitol et du Sulfar en même temps que le Septoplix), Rosenthal (95 gr. de sulfapyridine chez un enfant), Scott (après 100 gr. d'Uliron), Coxon et Forbes (57 gr. de 693).

En fait, dans presque toutes ces observations, les sulfamides ne sont pas seuls en cause. On pourrait aussi bien accuser, soit la maladie infectieuse contre laquelle on cherche à lutter, soit un terrain prédisposé aux troubles sanguins, soit d'autres médicaments donnés en même temps (arsenic, bismuth, salicylate, pyramidon, chloral. aspirine, etc...). Et, de ce fait, les auteurs qui ont étudié l'action des corps sulfamidés sur les globules blancs n'ont pas noté que des modifications bénignes.

J. A. Bilger et W. M. Clifton ont très fréquemment observé une leucopénie mais n'ont jamais vu ni agranulocytose ni granulocytopénie.

Barbellion a pu constater, dans 12 p. 100 des cas, une hyperleucocytose le plus souvent infime.

A. Masson signale que, dans la moitié des cas, les polynucléaires tomberaient au-dessous de 60 p. 100. Par ailleurs, on observerait fréquemment une myélocytose (3 à 10 % de myélocytes ou de promyélocytes). Enfin, dans presque la moitié des cas, il y aurait augmentation des éosinophiles (5 à 10 %).

Pour notre part, nous n'avons jamais constaté de modifications

importantes de la série blanche. La seule anomalie de la formule qui ait retenu notre attention est la quasi-constance d'une très légère réaction myélémique (1 à 5 myélocytes %).

D'ailleurs, en relisant les observations où ont été utilisées de grosses doses de 1162 F ou de 693, nous n'avons trouvé que des modifications sanguines insignifiantes.

Ainsi mis à part, les accidents bénins, les sulfamides et, en particulier, ceux que nous avons utilisés, Septoplax et Dagénan, ne donnent lieu qu'à un minimum de perturbations. Quand celles-ci se produisent, on trouve à leur origine, soit une infection grave, soit d'autres médicaments dont la toxicité est connue, soit une susceptibilité individuelle souvent imprévisible, mais dont il faut tenir compte chez l'homme et, surtout chez l'homme malade (P. Harvier).

La sulfamidothérapie ne mérite pas la longue série de reproches qui lui ont été faits. La plupart des auteurs qui n'ont pas peur d'une posologie élevée sont d'accord à ce sujet :

Domagk a pu donner, sans inconvénient, à la souris, 0 gr. 50 de sulfamido-chrysoidine par kilo.

Fourneau a donné 1 gr. 50.

En clinique, Halphen, avec 150 gr. chez une fillette de 11 ans, n'a noté qu'une anémie à 3.000.000.

R. Martin, après 300 gr. de Septoplax + 123 gr. de Dagénan en 47 jours chez un enfant de 16 ans, n'a observé qu'une anémie passagère à 3.000.000. J. Huber et J.-A. Lièvre, avec 91 gr. de 1162 F + 75 gr. de 693 en 1 mois chez un enfant de 8 ans 1/2, ont observé une anémie à 2.100.000, sans modification de la série blanche.

Lesné a pu donner, sans incident, 3 gr. de 1162 F par jour, pendant plusieurs semaines, à un nourrisson de 2 mois pesant 5 kilos.

Ribadeau-Dumas, chez 25 nourrissons prématurés, n'a constaté que 2 anémies discrètes avec, dans un cas, abaissement du nombre des leucocytes ; dans un autre cas, diminution des polynucléaires.

Chez l'adulte, Worms-Resesco n'ont jamais vu de troubles graves. Mme Bertrand-Fontaine, après 114 gr. de 693 et 62 gr. de 1162 F, n'a constaté qu'une anémie modérée à 2.600.000.

Bref, les accidents vraiment imputables aux sulfamides sont fort rares. Les dernières publications à la S.M.H.P., sur le traitement des méningites à méningocoque, à l'Académie de Chirurgie, sur le traitement des plaies de guerre, en font foi. Néanmoins, on ne saurait être trop prudent et, dans tous les cas, il y a lieu de veiller à ce que les précautions d'usage soient prises :

Pas de purgatifs salins.

Abstention d'aliments fermentescibles (œufs, en particulier).

Abstention moins absolue de médicaments comme l'antipyrine, le chloral, etc...

Administration d'eau bicarbonatée.

Surveillance des malades au point de vue hépatique, rénal et surtout sanguin (numérations répétées, surtout pendant la première semaine).

Se méfier enfin des reprises d'un traitement interrompu. Personnellement nous n'avons jamais eu de catastrophe en le faisant, mais bien des accidents graves sont survenus dans ces conditions.

CONCLUSIONS

L'action des corps sulfamidés que nous avons utilisés (693 et 1162 F) nous est apparue remarquable dans les suppurations cérébro-méningées traumatiques.

Les dégâts craniens et intra-craniens causés par les projectiles sont, en effet, fort complexes : ils intéressent la peau, le tissu cellulaire, l'os qui est fracturé en de multiples esquilles projetées le plus souvent en différents points du cerveau; la dure-mère irrégulièrement déchirée, les méninges molles gravement endommagées, le tissu cérébral détruit, contus, hémorragique; autour du projectile et des esquilles se constitue le plus souvent un abcès subaigu non encapsulé, se continuant avec d'autres suppurations qui mènent à d'autres projectiles.

Les lésions d'encéphalite suppurée que nous avons observées étaient malheureusement anciennes, datant de un, deux ou trois mois dans la plupart des cas que nous rapportons. A ce stade existe constamment un mélange en suppuration et de sclérose sans limites précises comme on le voit dans les abcès chroniques du poumon par exemple. On conçoit, qu'opérant à ce stade, le neuro-chirurgien ne puisse, même dans les meilleurs cas, être sûr d'avoir enlevé tout ce qui est contus, hémorragique et infecté. Pourtant, s'il veut obtenir un résultat neurologique satisfaisant, il est obligé de faire une suture complète et combien minutieuse de tous les plans, sans le moindre drainage. Malgré ces conditions défavorables, les malades ont guéri, sans récurrence encéphalitique, ni réaction méningée purulente. C'est pour ces raisons, pensons nous, que l'action des sulfamides a été remarquable.

Ces heureux résultats nous paraissent liés à l'obtention rapide d'une concentration élevée de corps sulfamidés dans le liquide céphalo-rachidien, encore qu'il ne soit pas prouvé que la concentration dans le tissu cérébral soit égale à celle du liquide qui l'entoure. Néanmoins, notre seul cas malheureux a été celui où n'avons pu maintenir une concentration suffisante. Pour obtenir rapidement une telle concentration, il faut, soit injecter le sulfamide *in situ*, mais le résultat est éphémère et cette voie d'introduction n'est pas toujours possible, soit employer de fortes doses de l'ordre de 8 à 15 grammes par jour. Cette posologie massive, prolongée et au besoin répétée, est très bien supportée, au moins chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes, indemnes de toute tare organique, comme ceux

que nous avons observés. Les quelques troubles notés ont été discrets :

— Cyanose, presque constante, elle disparaît parfois au cours du traitement.

— Nausées et vomissements, plus rares, si on a souci de fractionner les doses et de les répartir sur 24 heures. Ils sont plus fréquents avec le 693 qu'avec le 1162 F.

— L'asthénie, par contre, est presque toujours très intense, bien que variable d'un sujet à l'autre, elle constitue manifestement le symptôme le plus alarmant pour l'entourage.

Nous n'avons jamais constaté d'albuminurie ni de cylindrurie; la constante d'Ambard, quand elle a pu être pratiquée, était sensiblement normale. Chez une malade âgée est apparue une hématurie, d'ailleurs sans séquelle.

— Les examens sanguins révèlent assez fréquemment une anémie de 3.000.000, accompagnée d'une légère réaction myéloblique sans tendance nette à la leucopénie, ni à la granulocytopénie.

En somme, les blessés du crâne suivis dans le service du Professeur Clovis Vincent ont très bien supporté les hautes doses de sulfamide qui ont permis, dès le deuxième jour, une concentration largement suffisante dans le liquide céphalo-rachidien.

Bien entendu, pas plus que dans les affections otitiques, il ne saurait être question d'avoir recours à ce seul traitement médical. Il n'est et ne peut être que l'adjuvant d'un acte opératoire correct et aussi complet que possible. C'est peut-être parce que ces conditions opératoires idéales ont été préalablement réalisées, que le traitement sulfamidé des encéphalites suppurées port-traumatiques nous a paru aussi constamment efficace.

BIBLIOGRAPHIE

Le nombre des travaux que nous avons lus et qui ont servi à écrire cette thèse est considérable. Nous ne citerons que ceux qui nous ont paru les plus démonstratifs. La plupart des publications dont nous ne faisons pas mention ici seront retrouvées dans les bulletins de la S.M.H.P., de la Société de Pédiatrie, de la Société de Biologie, dans le J.A.M.A. ou dans « The Lancet », des quatre dernières années.

- W. Antopol, J. Applebaum et L. Goodman.** — « Deux cas d'anémie hémolytique aiguë avec auto-agglutination consécutifs à un traitement par les sulfamides » (J.A.M.A., 5 août 1937).
- H. E. Archer et C. Discombe.** — « Sulfhémoglobinémie; causes, préventions, traitement; avec référence spéciale pour le traitement sulfamidé » (The Lancet, 21 août 1937).
- C. Aubertin, Mme May-Darhovsky.** — « Purpura sulfamidique » (S.M.H.P., 7 juin 1940).
- H. Aubin et M. Raynaud.** — « Communication à l'Académie de Chirurgie » (13 novembre 1940).
- Backhouse.** — « Hématurie au cours d'un traitement par M. et B. 693 » (The Lancet, 30 septembre 1940).
- Barbelion et Torrès.** — « Action des sulfamides sur la spermatogénèse » (Soc. Fr. Urol., 16 mai 1938).
- Barbelion et Nicolaïdi.** — « Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang » (Journal des Praticiens, 8 octobre 1938).
- Barbier et Piquet.** — « Trois cas d'éruption scarlatiniforme avec fièvre » (S.M.H., Lyon, 25 juin 1939).
- W. Barry-Wood.** — « Anémie au cours du traitement par la sulfanilamide (J.A.M.A., 19 novembre 1938).
- Beltramini.** — « Le 1162 F dans le traitement des affections vénériennes » (Crior. Ita. Derm. et Syph., 1938, p. 492).
- H. Bénard, F. Mercklen et H. Péquignot.** — « Septicémie pneumococcique mortelle avec irido-choroïdite métastatique, endocardite tricuspидienne latente et méningite terminale. Essai de traitement par les sulfamides à très fortes doses déglobulisation massive » (S.M.H.P., 3 mars 1939).
- Mme Bertrand-Fontaine.** — « Un cas de méningite à pneumocoques traitée par le 693 et ayant évolué lentement vers la mort » (S.M.H.P., 2 juin 1939).
- Bien et Tung.** — « Hépatite consécutive à la sulfamido-thérapie » (The Chinese Medical Journal, novembre 1939).

- J. A. Bilger, W. M. Clifton et M. Werner.** — « La réponse leucocytaire au traitement par la sulfanilamide » (J.A.M.A., 29 janvier 1938).
- Bliss et Long.** — « Observations sur le mode d'action de la sulfanilamide » (J.A.M.A., 6 novembre 1937).
- Britton et Howkins.** — « Action de la sulfanilamide sur les leucocytes » (The Lancet, 24 novembre 1938).
- P. Bucy.** — « Névrite optique par sulfanilamide » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- P. Bucy.** — « Sulfanilamide dans le traitement des abcès du cerveau. Action préventive des méningites » (J.A.M.A., 29 octobre 1937).
- L. Bürger.** — « Polyneuro-myosite après traitement par l'Uliron » (Deutsch. Med. Woch., 13 mai 1938).
- Campbell et Morgan.** — « Cyanose produite par les sulfamides » (The Lancet, 15 juillet 1939)...
- Carrol et Pike.** — « Anurie totale par concrétions calcaires dans la sulfamidothérapie de la pneumonie » (J.A.M.A., 3 février 1940).
- C. Carvin.** — « Complications consécutives à l'administration de sulfanilamide » (J.A.M.A., 22 juillet 1939).
- E. Chabrol.** — « Recherche sur la répartition viscérale des produits sulfamidés » (Soc. Biol., 9 juin 1939).
- Cline.** — « Atrophie jaune aiguë du foie consécutive au traitement par la sulfanilamide » (J.A.M.A., 21 décembre 1938).
- Coste, Charonnat et G. Guiot.** — « Etude de la concentration locale en corps sulfamidés après injections intraarticulaires et autres » (Soc. de Biol., 8 juillet 1939).
- Coxon et Forbes.** — « Agranulocytose par M. et B. 693 » (The Lancet, 17 décembre 1938).
- M. David et D. Ferey.** — « A propos du traitement des blessures cranio-cérébrales » (Ac. Chirc., 16 octobre 1940).
- J. Decoux.** — « Accidents et incidents provoqués par les organo-soufrés » (Le Scalpel, 30 avril 1939).
- Dejean et Roux.** — Contracture bilatérale de l'accommodation par abus de sulfamides » (Soc. Opht., Paris, 13 décembre 1939).
- De Pay.** — « Passage du bismuth et du Prontosil dans le L.C.R. » (Méd. Klin, 9 septembre 1938).
- G. Discombe.** — « Sulfhémoglobinémie au cours du traitement par la sulfanilamide » (The Lancet, 13 mars 1937).
- Dolgopol et Hobart.** — « Granulocytopenie dans la sulfapyridinothérapie » (J.A.M.A., 9 septembre 1939).
- G. Doukan.** — « A propos de la chimiothérapie de la blennorrhagie. Revue générale de accidents » (Bull. Méd., 2 avril 1938).
- G. Doukan.** — « Résultats et accidents du traitement par le 1162 F chez 155 malades » (juin 1938).
- G. Doukan.** — « Deux ictères au cours du traitement sulfamidé » (Conc. Méd., 19 des » (S. F. Derm. et Syph., 10 février 1938).
- Dozzi.** — « Rythme nodulaire transitoire après sulfanilamide » (Am. J. of the Mal Sc., 6 novembre 1938).
- P. Durel et Mlle Ratier.** — « La spermatogénèse après l'emploi de corps organo-soufrés » (S.F. Derm. et Syph., 16 juin 1938).
- D. Erskine.** — « Les dermatites dues au sulphonamides » (Brit. Med. J., 15 juillet 1939).
- Le Fèvre de Arric.** — « Valeur des produits sulfamidés dans le traitement des méningites » (Le Scalpel, 1939, p. 1009).

- Férnet, Durel, Dubost et Pellerat.** — « Pathogénie de la cyanose déterminée par les antibactériens dérivés organiques du soufre » (Soc. Fr. Derm. et Syph., 10 novembre 1938).
- Fieckling, Pineus et B. Cooper.** — « M. et B. 693, dans la salive » (The Lancet, 23 décembre 1939).
- J. Figarella et Stefanaggi.** — « Les accidents des sulfamides en gynécologie » (Mars. Méd., 1939, p. 594).
- H. Finklestone, Sayliss, etc...** — « Action bactériologique du 1162 F sur le streptocoque hémolytique » (The Lancet, 2 octobre 1937).
- Fischer et Gilmour.** — « Encéphalomyélite après sulfanilamide » (The Lancet, 5 août 1939).
- R. Garcin et J. Guillaume.** — « Notes sur le traitement des blessures cranio-cérébrales par projectiles de guerre et sur les résultats obtenus par les méthodes neuro-chirurgicales modernes dans une formation de l'avant » (Ac. Chir., 31 janvier 1940).
- R. Garcin et J. Guillaume.** — « Rôle préventif des sulfamides dans les plaies cranio-cérébrales » (Ac. de Chir., 13 novembre 1940).
- A. Germain, G. Gautron et P. Morand.** — « Phénomène de blocage de la sulfamide au cours du traitement d'une méningite à pneumocoques » (S.M.H.P., 5 avril 1940).
- Gley et Girard.** — « Sur le mécanisme d'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine » (P.M., 2 avril 1937).
- A. Gosset.** — « A propos des plaies cranio-cérébrales » (Ac. de Chir. du 21 février 1940).
- Gouverneur, Jaubert et Motz.** — « A propos de l'azoospermie au cours du traitement par les sulfamides » (Soc. Fr. Ur., 21 mars 1938).
- Grimaud, Kissel et Roig.** — « Complications nerveuses de la sulfamidothérapie » (Soc. Laryn. Paris, 19 juin 1939).
- Halphen, R. Martin et Bignotti.** — « Méningite à streptocoques d'origine mastoïdienne guérie par ingestion et injections intrarachidiennes de sulfamides » (Ibid., 5 juillet 1938).
- A. Hanns et L. Maugeny.** — « Néphrite par le Rubiazol » (Soc. Méd. Strasbourg, 27 février 1939).
- P. Harvier et M. Perrault.** — « Etat actuel de la chimiothérapie antibactérienne par les produits sulfamidés » (Paris Médical, 1937, p. 465).
- Harway et Janeway.** — « Anémie hémolytique aiguë après sulfanilamide » (J.A.M.A., 3 juillet 1937).
- Heckel et Hori.** — « Action de la sulfanilamide sur la spermatogénèse chez l'homme » (J.A.M.A., avril 1939).
- B. Hewel et A. Mitchell.** — « Traitement de la méningite à pneumocoques par les sulfamides - Revue de la Littérature, suivie de six nouveaux cas » (J.A.M.A., 18 mars 1939).
- E. Hoare.** — « Modifications produites dans le sang et le sérum humain par la sulfamido-chrysoïdine et par la sulfanilamide » (The Lancet, 18 mars 1938).
- J. Huber, J.-A. Lièvre et M. Payet.** — « Septicémie à pneumocoques, endocardite probable et méningite; action partielle de la sulfamidothérapie. Evolution mortelle » (S.M.H.P., 10 février 1939).
- Hulistrung et Krause.** — « Polynévrite secondaire à l'ingestion d'un composé contenant de la sulfonamide chez l'homme et le pigeon » (Deut. Med. Woch., 19 septembre 1938).
- Mac Intosh et Whitby.** — « Le mécanisme d'action des médicaments du groupe sulphonamides » (The Lancet, 25 février 1939).

- Janet.** — « Les sulfamides, leurs indications, leurs dangers » (J. Méd. et Chir. prat., 10 décembre 1938).
- A. Jaubert et Ch. Motz.** — « Action inhibitrice de certains dérivés sulfoconjugués des amines aromatiques sur la spermatogénèse de l'homme » (Soc. Biol., 5 février 1938).
- A. Jauerneck et W. Gueffroy.** — « Recherche du Prontosil dans le L.C.R. » (Klin. Woch., 1937, p. 1544).
- C. Jeanneney et P. Castanet.** — « Action des corps azoïques sur le pouvoir hémobactéricide « in vivo et in vitro » (Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux, 27 janvier 1939).
- Jennings.** — « Anémie et agranulocytose au cours du traitement par la sulfanilamide » (The Lancet, 16 octobre 1937).
- M. R. Keen.** — « Lithiase urinaire sulfapyridinique » (N.Y. State J. of Med., 5 janvier 1940).
- J. Kenworthy, Gayns, etc...** — « Un cas d'agranulocytose par sulfapyridine » (B. Méd. Journ., 9 septembre 1939).
- King, Henschel et Katz.** — « Action bactériostatique et antitoxique de la sulfanilamide; étude sur culture de tissus » (J.A.M.A., 4 novembre 1939).
- Kohn.** — « Anémie hémolytique au cours de la sulfapyridinothérapie » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- S. Koletsky.** — « Anémie hémolytique mortelle consécutive à l'administration de sulfanilamide » (J.A.M.A., 23 juillet 1939).
- H. Lagrange et M. Laudat.** — « Myopie spasmodique transitoire; accident de la médication soufrée » (S.M.H.P., 8 juin 1939).
- R. Legroux.** — « Chimio-prévention de l'infection bactérienne des plaies de guerre » (Ac. Chir., 17 avril 1940).
- C. Levaditi et A. Vaisman.** — « Dérivés benzéniques sulfamidés et spermatogénèse » (Soc. Biol., 28 mai 1938).
- C. Levaditi et A. Vaisman.** — « Action anti-endotoxique de certains dérivés soufrés à fonction sulfamide, sulfone et sulfoxyde » (Soc. Biol., 8 juillet 1938).
- C. Levaditi, A. Vaisman et Mlle Krassnoff.** — « Mécanisme d'action des dérivés benzéniques sulfurés dans l'infection pneumococcique expérimentale » (Soc. Biol., 8 janvier 1938).
- C. Levaditi, R. Bequignon et L. Reinie.** — « Affinités tissulaires des azoïques sulfamidés » (Soc. Biol., 28 mai 1938).
- Levent.** — « Les accidents du traitement sulfamidé » (Gaz. Hop., 29 avril 1939).
- Lockwood, Coburn et Stokinger.** — « Etude sur le mécanisme d'action de la sulfanilamide » (J.A.M.A., 17 décembre 1938).
- Long et Bliss.** — « Manifestations toxiques de la sulfanilamide » (Ann. of Surg., 5 septembre 1938).
- Long, Bliss et Peinstone.** — « Mode d'action, emploi clinique et manifestations toxiques de la sulfanilamide. Nouvelles observations » (J.A.M.A., 14 janvier 1938).
- Loveman et Simon.** — « Eruption fixe et stomatite dues à la sulfanilamide » (Arc. of Derm. and Syph., juillet 1939).
- C. Maderna.** — « Préparations sulfamidées et spermatogénèse » (Rinascenza Med., 15 juin 1939).
- Marshall, Cutting et Emerson.** — « Toxicité de la sulfanilamide » (J.A.M.A., 22 janvier 1938).
- Marshall, Cutting et Emerson.** — « Passage des sulfamides dans les centres nerveux » (J. of. Pharm. exp. Ther. 1936, p. 196).

- Th. de Martel.** — « A propos des blessures cranio-cérébrales » (Ac. de Chirurgie, 20 septembre 1939).
- E. Martin et J. Neeser.** — « Syndrome neurologique, simulant une sclérose latérale amyotrophique, provoquée par un médicament sulfamidé » (S.M.H.P., 2 juin 1939).
- R. Martin.** — « Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. Intérêt des injections de sulfamide par voie intrarachidienne et dosage de ce produit dans le L.C.R. » (S.M.H.P., 17 avril 1939).
- R. Martin et A. Delaunay.** — « Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. » (Ann. Méd. Chir., mars 1938, et J. M. Français, mai 1938).
- R. Martin, Pautrier, Nouaille et Mlle Hamond.** — « Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamides par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes » (P. M., 31 janvier 1940).
- R. Martin, P. Sicard et N. Bourcart.** — « Dix-neuf cas de méningite cérébro-spinale » (S.M.H.P., 5 avril 1940).
- Masson.** — « Dagénan et formule sanguine » (Le Scalpel, 9 décembre 1939).
- R. L. Mayer.** — « Chimiothérapie expérimentale des infections streptococciques, recherches sur le mécanisme d'action antistreptococcique des pyridines sulfamidés » (Sup. Biol. Méd., 1937, p. 45).
- J. G. Menville, J. Archibald.** — « Eruption chez les malades recevant de la sulfanilamide » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- G. Milian.** — « Les sulfamides » (Paris-Médical, 1940, p. 147).
- R. Monod et G. Boudin.** — « Action des sulfamides sur quatre cas de méningites post-traumatiques » (Ac. Chir., 28 octobre 1930).
- M. Mouriquand, Savoye et Wenger.** — « Action des sulfamides » (S.M.H., Lyon, 25 avril 1939).
- M. Mouriquand, Mme V. Edel, etc...** — « Syndrome scorbutiforme dans l'intoxication expérimentale par les sulfamides » (S.M.H. Lyon, 18 avril 1939).
- Newark et Holtzman.** — « Agranulocytose mortelle après sulfanilamide » (J.A.M.A., 29 janvier 1938).
- B. A. Newman et H. Sharlet.** — « La sulfanilamide agent sensibilisant de la peau » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- Nicol et Friedman.** — « Agranulocytose par M. et B. 693 » (The Lancet, 16 septembre 1939).
- Ornsteen et Furst.** — « Névrite périphérique par sulfanilamide » (J.A.M.A.), déc. 1938).
- Pearsons.** — « Agranulocytose après sulfanilamide » (The Brit. Med. Jour., 20 mai 1940).
- Pringle, Deckeray et Mitchell.** — « Agranulocytose consécutive à la sulfapyridine » (The Brit. Med. Jour., 10 février 1940).
- F. Rathery, Duperrat et Maschas.** — « Anurie et infarctus tubaire après injection de sulfamide » (S.M.H.P., 24 mars 1939).
- Ravid et Chesner.** — « Un cas mortel d'anémie hémolytique aiguë et d'urémie néphritique consécutif à l'administration de sulfapyridine » (The Am. Jour. of the Med. Soc., 3 mars 1940).
- A. Ravina.** — « Indications et accidents du para-amino-phényl-sulfamide » (P.M., 2 mai 1938).
- A. Ravina et P. Maignan.** — « Mécanisme d'action de la chimiothérapie par certains dérivés du soufre dans les infections microbiennes » (P.M., 20 mars 1940).

- Restouex.** — « Mort subite au cours d'un traitement par le Septoplix » (Soc. Ur. 11 juillet 1939).
- Ricard, Larget et Giraud.** — « Guérison de méningites post-traumatiques à streptocoque hymolytique par la chimiothérapie, associée à la sérothérapie » (Soc. Méd. Mil. Fr., 9 juillet 1938).
- Riatti.** — « Les agranulocytoses médicamenteuses » (Congrès de l'Union Ther. Int., Paris, 18 mars 1940).
- Rimington et Hemmings.** — « Porphyrinurie après sulfanilamide » (The Lancet, 2 avril 1938).
- Riser et Valdiguié.** — « Teneur des centres nerveux en dérivés sulfamidés après absorption prolongée » (Soc. Biol., 18 mars 1939).
- Rouvillois.** — « A propos du traitement des plaies cranio-cérébrales » (Ac. de Ch., 20 septembre 1939).
- M. Salvin.** — « Hypersensibilité à la sulfanilamide » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- Schachter.** — « Les polynévrites sulfamidiques » (Gaz. des Hôpitaux, 1938, p. 1609).
- Vin Schmidt.** — « Modification de l'état du foie dans la thérapeutique par les corps sulfamidés » (Klin. Woch., 18 juillet 1939).
- L. J. Schonberg.** — « Eruption purpurique et scarlatiniforme secondaire à la sulfanilamide » (J.A.M.A., 25 septembre 1937).
- Schwartz.** — « Agranulocytose mortelle par sulfanilamide » (J.A.M.A., 29 janvier 1938).
- Scott.** — « Effets de la sulfanilamide sur le sérum sanguin » (The Lancet, 29 juillet 1939).
- Sezary et Friedman.** — « Intolérance au Rubiazol » (S.M.H.P., 25 septembre 1937).
- Soulié et M. Moret.** — « Cyanose intense au cours d'un traitement par le 1399 » (S.M.H.P., 1938, p. 444).
- Stewart et Pratt.** — « Excrétion de la sulfanilamide dans le sang et le lait maternel. Utilisation pour l'enfant nourri au sein » (J.A.M.A., 8 octobre 1938).
- Styker.** — « Nature de la lésion rénale par la sulfapyridinothérapie » (J.A.M.A., 16 mars 1940).
- Svartz et Kallner.** — « Cyanose du traitement sulfamidé » (Nordisk Med., 21 octobre 1939).
- Tavat et Shepard.** — « Un cas d'hémoglobinurie mortelle à la suite de l'injection de 4 gr. de Prontosil » (Turk. Tib. Cam. Mecmuasi, 1^{er} octobre 1939).
- Thompson.** — « Eruptions par M. et B. 693, en particulier énanthèmes aigus » (The Brit. Med. Journ., 1 juillet 1939).
- Touraine et Dereu.** — « Erythèmes du Dagénan » (Soc. Fr. Derm. et Syph., 11 avril 1940).
- Touraine.** — « Agranulocytose par le 1162 F au cours d'un traitement antiblennorragique.
- J. et Mme Tréfoüél, Nitti et Bovet.** — « Chimiothérapie expérimentale des streptococcies » (J. Méd. Fr., mars 1938).
- Tzanck, Arnous et Paillas.** — « Agranulocytose mortelle par le 693 » (S.M.H.P., 31 mars 1939).
- Cl. Vincent.** — « Sur la façon de traiter les plaies cranio-cérébrales par projectiles » (Ac. Chir., 20 septembre 1939).
- Vonkennel et W. Schmidt :** « Perméabilité de la barrière sang-L.C.R. pour la sulfonamide » (Kli. Woch., 4 février 1939).

- Watson, Spink et Evarts.** — « Action de la sulfanilamide et de la sulfapyridine sur le métabolisme de l'hémoglobine et sur la fonction hépatique » (Arch. of Intern. Medic., 4 avril 1940).
- P. E. Weil et Périssou.** — « Un cas d'hémopathie mortelle causée par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine; myélose aplasique totale, ou myéloblastose ou crypto-leucémie aiguë » (Soc. Fr. d'Hématologie, 5 mars 1940).
- Werner.** — « Dosage de la sulfanilamide dans les liquides biologiques » (The Lancet, 31 décembre 1938).
- Wighton et Johnston.** — « Névrite périphérique consécutive au traitement par le diphenyl-sulfanilamide » (J.A.M.A., 20 octobre 1938).
- Young et Samuel.** — « Traitement de la néphrite hémotogène par la sulfanilamide » (Ann. of. Surgery, 5 juin 1938).
-

